

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Juni 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/45729 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 35/78**,  
7/48, 7/06, A61P 17/00

[FR/FR]; 4, rue Pasteur, F-54270 Essey les Nancy (FR).  
**CHARROUF, Zoubida** [MA/MA]; Avenue Ibn Batouta,  
B.P. 1014 Rabat R.P. (MA).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13886

(74) **Anwalt: FABRY, Bernd**; Cognis Deutschland GmbH,  
CRT-IP, Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. November 2001 (28.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BR, CN, ID, IN, JP,  
KR, MA, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:  
004 40 318.4 6. Dezember 2000 (06.12.2000) EP

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): COGNIS FRANCE S.A.** [FR/FR]; Boussens,  
F-31360 Saint-Martory (FR).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): PAULY, Gilles**  
[FR/FR]; 5, rue des Bégonias, F-54000 Nancy (FR).  
**HENRY, Florence** [FR/FR]; 1, allée Jean Antoine Baif,  
F-54600 Villers-les-Nancy (FR). **MOSER, Philippe**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title: COSMETIC AND/OR DERMOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING NATIVE PROTEINS FROM  
THE PLANT ARGANIA SPINOSA**

(54) **Bezeichnung: KOSMETISCHE UND/ODER DERMOPHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ENTHALTEND  
NATIVE PROTEINE AUS DER PFLANZE ARGANIA SPINOSA**

(57) **Abstract: The invention relates to preparations containing native proteins from the plant Argania spinosa and used as skin and  
hair care products.**

(57) **Zusammenfassung: Vorgeschlagen werden, enthaltend native Proteine aus der Pflanze Argania spinosa als Pflegemittel für  
Haut und Haare.**

WO 02/45729 A1

## **Kosmetische und/oder dermatopharmazeutische Zubereitungen enthaltend native Proteine aus der Pflanze Argania spinosa**

---

### **Gebiet der Erfindung**

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Pflegestoffe und betrifft Zubereitungen enthaltend native Proteine aus der Pflanze Argania spinosa sowie Verwendung von nativen Proteinen aus der Pflanze Argania spinosa als neue Haut - und Haarpflegemittel.

### **Stand der Technik**

Kosmetische Zubereitungen stehen dem Verbraucher heute in einer Vielzahl von Kombinationen zur Verfügung. Dabei wird nicht nur erwartet, dass diese Kosmetika einen bestimmten pflegenden Effekt zeigen oder einen bestimmten Mangel beheben, sondern immer häufiger wird nach Produkten verlangt, die mehrere Eigenschaften gleichzeitig aufweisen und somit ein verbessertes Leistungsspektrum zeigen. Von besonderem Interesse sind Stoffe, die sowohl Wirkstoffe darstellen, die für Haut und/oder Haare beispielsweise pflegende, vor Alterserscheinungen schützende, revitalisierende Eigenschaften vermitteln als auch gleichzeitig die technischen Eigenschaften des kosmetischen Produktes, wie Lagerstabilität, Lichtstabilität und Formulierbarkeit positiv beeinflussen oder zumindest nicht verschlechtern. Hierbei sind zusätzlich eine gute Hautverträglichkeit und besonders der Einsatz natürlicher Produkte beim Kunden gefragt. Daneben ist es wünschenswert, durch Kombination bereits bekannter Wirkstoffe, oder durch auffinden neuer Einsatzgebiete bereits bekannter Substanzklassen deutlich bessere Produkte zu erhalten. Ein Nachteil besteht hier allerdings häufig darin, dass eine Kombination von Wirkstoffen erst dann erhalten wird, wenn unterschiedliche Pflanzenextrakte gleichzeitig in unterschiedlichen Mengenverhältnissen verwendet werden.

Extrakte von Pflanzen und deren Inhaltstoffe finden immer häufiger Einsatz in der Kosmetik und Pharmazie. Pflanzenextrakte werden seit vielen Jahren in den unterschiedlichsten Kulturen für medizinische aber auch bereits für kosmetische Zwecke genutzt. Oftmals waren für diese Pflanzenextrakte nur ganz bestimmte einzelne Wirkungen bekannt und das Einsatzgebiet sehr eingeschränkt.

### **Beschreibung der Erfindung**

Die Aufgabe der vorliegenden Patentanmeldung hat darin bestanden, kosmetische und/oder dermatopharmazeutische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die einen Einsatz in der Kosmetik oder auch der Pharmazie ermöglichen und neben pflegenden Eigenschaften vor allem verbesserte feuchtigkeitsregulierende und schützende Eigenschaften für menschliche Haut und/oder Haare besitzen und gleichzeitig vorbeugende und heilende Wirkung bei Alterserscheinungen der Haut zeigen, reaktivierend und revitalisierend wirken können und als Schutz gegen UV-Strahlung einsetzbar sind.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Patentanmeldung hat darin bestanden, Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die Wirkstoffe aus nachwachsenden Rohstoffen enthalten und gleichzeitig vielseitig als Pflegemittel in der Kosmetik sowohl in der Hautkosmetik, als auch in der Haarpflege einsetzbar sind.

Gegenstand der Erfindung sind Zubereitungen, die native Proteine aus der Pflanze *Argania spinosa* enthalten als Pflegemittel für Haut und Haare.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass durch den Einsatz von nativen Proteinen aus der Pflanze *Argania spinosa* Produkte erhalten werden, die gleichzeitig gute pflegende und schützende Eigenschaften für Haut und Haar aufweisen, sowie eine hohe Hautverträglichkeit besitzen. Die so erhaltenen Mittel zeichnen sich durch besonders gute Effekte in der Hautkosmetik aus. Sie zeigen neben feuchtigkeitsregulierende und schützende Effekte auch eine vorbeugende und heilende Wirkung bei Alterserscheinungen der Haut und eine revitalisierenden und reaktivierende Aktivität auf Haut und Haare.

Diese vielfachen Einsatzgebiete der erfindungsgemäßen Mittel aus dem nachwachsendem Rohstoff der Pflanze *Argania spinosa* macht es für den Markt und für den Verbraucher sehr attraktiv. Die komplexe Aufgabe der Erfindung konnte somit durch den Einsatz von nativen Proteinen aus der Pflanze *Argania spinosa* gelöst werden.

Der Begriff Zubereitungen wird im Rahmen der Erfindung synonym mit dem Begriff Mittel oder Pflegemittel verwendet.

Unter dem Begriff Pflanze im Sinne der vorliegenden Anmeldung sind sowohl ganze Pflanzen als auch Pflanzenteile (Samenkerne, Blätter, Wurzeln, Blüten) sowie deren Gemische zu verstehen.

#### Argania spinosa

Die erfindungsgemäß einzusetzenden Extrakte werden aus Pflanzen der Familie der Sapotaceae, speziell aus *Argania spinosa* gewonnen. Bei dieser Pflanze handelt es sich um einen an den Ölbaum erinnernden Baum, der überwiegend in Marokko an der Westseite des Atlasgebirges zu finden ist. Er bildet an seinen knorrigen Ästen und bedornen Zweigen Beeren von der Größe und Gestalt der Oliven mit ein bis zwei Samenkernen. Das nussartig schmeckende Öl aus den Samenkernen dient unter anderem als Speiseöl.

#### Proteine

Unter **Proteinen** sind im Sinne der Erfindung solche zu verstehen, die sich aus der Pflanze *Argania spinosa* isolieren lassen. Proteine (Eiweiß) bilden die aktiven Enzyme in allen Zellkernen und stellen die Reserve zur Bildung neuer Enzyme. Aus dem Grund sind sie ein wichtiger Bestandteil der Pflanzen und finden sich daher in allen Pflanzenteilen. Besonders bevorzugt ist die Extraktion der Samenkerne, insbesondere der entfetteten Samenkerne. Dementsprechend ist eine besondere Ausführungsform der Erfindung Zubereitungen, die native Proteine enthalten, die erhalten werden aus einem Extrakt der

Samenkerne, insbesondere der entfetteten Samenkerne von *Argania spinosa*.

Unter der bevorzugten Extraktion der entfetteten Samenkerne ist im Sinne der Erfindung zu verstehen, dass bevorzugt der Rückstand – eine Art Kuchen – aus der Extraktion zur Ölgewinnung aus den Samenkernen von *Argania spinosa* extrahiert wird. Dieser bevorzugt zu extrahierende Rückstand aus der Extraktion zur Ölgewinnung enthält 3 bis 10 Gew.-% restliches Öl. Aus diesem Rückstand werden die erfindungsgemäßen Proteine vom noch verbliebenen Öl möglichst vollständig getrennt. Neben Proteinen können noch weitere, natürlich in den Pflanzen *Argania spinosa* vorkommende Substanzen mit extrahiert werden, die unter den gleichen Bedingungen extrahierbar sind.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen native Proteine, die durch wässrige Extraktion bei einem pH-Wert geringer oder gleich 12, bevorzugt zwischen 3,5 und 6,5, insbesondere entweder zwischen 5,5 und 6,5 oder zwischen 3,5 und 5,5 und gegebenenfalls einer anschließenden Trocknung, beispielsweise einer Sprüh- oder Gefriertrocknung erhalten werden. Der gewählte pH-Wert Bereich ist abhängig von der zu isolierenden Proteinfraction.

Die nativen Proteine, die sich aus der Pflanze *Argania spinosa*, insbesondere aus den Samenkernen der Pflanze extrahieren lassen, können Molekulargewichte zwischen 10.000 Da und größer als 500.000 Da besitzen. Bevorzugt können sie eingeteilt werden in folgende Gruppen von Molekulargewichtsbereichen. Extrahiert werden können native Proteine mit einem Molekulargewicht größer als 500.000 Da, native Proteine mit Molekulargewicht im Bereich von 170.000 bis 250.000 Da und native Proteine mit Molekulargewicht im Bereich von 10.000 bis 18.000 Da.

Demnach betreffen weitere Ausführungsformen der Erfindung zum einen Zubereitungen, die native Proteine enthalten, deren Molekulargewicht größer als 500.000 Da beträgt, Zubereitungen, die native Proteine enthalten, deren Molekulargewicht im Bereich von 170.000 Da bis 250.000 Da, bevorzugt im Bereich von 170.000 Da bis 210.000 Da liegt und Zubereitungen, die native Proteine enthalten, deren Molekulargewicht im Bereich von 10.000 bis 18.000 bevorzugt im Bereich von 13.000 bis 16.000 liegt.

Der Anteil an nativen Proteinen, berechnet auf das Trockengewicht des Extraktes liegt zwischen 20 und 60 Gew.-%, insbesondere 35 bis 55 Gew.-%. Demnach ist eine weitere besondere Ausführungsform der Erfindung Zubereitungen, die native Proteine in Form eines Extraktes mit einem Aktivsubstanzgehalt im Bereich von 20 bis 85 Gew.-%, insbesondere 35 bis 55 Gew.-% oder 60 bis 85 Gew.-%- berechnet auf Trockengewicht, je nach Extraktionsmethode - enthalten.

### Extraktion

Die Herstellung der erfindungsgemäß einzusetzenden Extrakte erfolgt durch übliche Methoden der Extraktion von Pflanzen bzw. Pflanzenteilen. Bezüglich der geeigneten herkömmlichen Extraktionsverfahren wie der Mazeration, der Remazeration, der Digestion, der Bewegungsmazeration, der Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, der Gegenstromextraktion, der Perkolation, der Reperkolation, der Evakolation (Extraktion unter vermindertem Druck), der Diakolation und Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluß, die in einem Soxhlet-Extraktor durchgeführt wird, die dem Fachmann



geläufig und im Prinzip alle anwendbar sind, sei beispielhaft auf **Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis**, (5. Auflage, Bd. 2, S. 1026-1030, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York 1991) verwiesen. Als Ausgangsmaterial können frische oder getrocknete Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt werden, üblicherweise wird jedoch von Pflanzen und/oder Pflanzenteilen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Zerkleinerung mit einem Klingen enthaltenden Gerät genannt. Bevorzugt wird der Rückstand aus der Ölgewinnung aus den Samenkernen der Pflanze extrahiert.

Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können vorzugsweise organische Lösungsmittel, Wasser oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alkohole, Ester, Ether, Ketone oder halogenhaltige Kohlenwasserstoffe mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten (destilliert oder nicht destilliert) vorzugsweise wässrig, alkoholische Lösungen mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol und deren Isomere, Propylenglycolen, Polyethylenglycolen, sowie Mischungen hieraus. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100 °C, bevorzugt bei 80 bis 100°C, insbesondere bei Siedetemperatur der Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische. In einer möglichen Ausführungsform erfolgt die Extraktion unter Inertgasatmosphäre zur Vermeidung der Oxidation der Inhaltsstoffe des Extraktes. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extraktionstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzentration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem gewünschten Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Erkenntnis, dass die Extraktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Endextrakte je nach gewünschtem Einsatzgebiet gewählt werden können.

Die Einsatzmenge der Pflanzenextrakte in den genannten Zubereitungen richtet sich nach der Konzentration der einzelnen Inhaltsstoffe und nach der Art der Anwendungen der Extrakte. Die Gesamtmenge des die nativen Proteine enthaltenden Pflanzenextraktes, der in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten ist, beträgt in der Regel 0,01 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise 0,03 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,03 bis 0,6 Gew.-% bezogen auf die Zubereitungen, mit der Maßgabe, dass sich die Mengenangaben mit Wasser und gegebenenfalls weiteren Hilfs- und Zusatzstoffen zu 100 Gew.-% addieren.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% - bezogen auf die Endzubereitung der kosmetischen und/oder dermopharmazeutischen Zubereitungen - betragen.

Die Herstellung der Zubereitungen kann durch übliche Kalt - oder Heißprozesse erfolgen; vorzugsweise arbeitet man nach der Phaseninversionstemperatur-Methode.

Aktivsubstanz im Sinne der Erfindung bezieht sich auf den Anteil an Substanzen sowie Hilfs- und Zusatzstoffen, die in dem Mittel enthaltend sind, mit Ausnahme des zusätzlich hinzugefügten Wassers.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als Pflegemittel für die Haut und/oder die Haare. Diese Art der Verwendung umfasst sowohl Mittel mit kosmetischer als auch mit dermatopharmazeutischer Wirkung.

#### Pflegemittel:

Als Pflegemittel im Sinne der Erfindung sind Pflegemittel für Haut und Haar zu verstehen. Diese Pflegemittel schließen unter anderem reinigende und aufbauende Wirkung für Haut und Haare ein.

Die Applikation kann sowohl topisch als auch oral in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Säfte, Lösungen und Granulate erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeigen darüber hinaus eine hervorragende hautpflegende Wirkung bei gleichzeitig hoher Hautverträglichkeit. Außerdem zeigen sie eine gute Stabilität, insbesondere gegenüber oxidativer Zersetzung der Produkte. Die Zubereitungen weisen eine Vielzahl von kosmetischen und dermatopharmazeutischen Wirkungen auf. Weitere Gegenstände der Erfindung betreffen daher die Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa*

- als Pflegemittel für Haut und/oder Haare;
- als feuchtigkeitsregulierendes Feuchthaltemittel;
- als Mittel zur Stärkung der Hautbarrierefunktionen
- als hautstraffendes und hautstabilisierendes Mittel;
- als Sonnenschutzmittel, insbesondere gegen UVA-Strahlung und/oder gegen UVB-Strahlung;
- als Mittel gegen die Hautalterung;
- als revitalisierendes und restrukturierendes Mittel für Haut und/oder Haare;
- als Wirkstoffe zur Herstellung eines Mittels zur Steigerung der G6PDH-Aktivität im Stoffwechsel;

Die nativen Proteine aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* wirken im Sinne der Erfindung als feuchtigkeitsregulierende Feuchthaltemittel. Im Sinne der Erfindung sind darunter Hautpflegemittel zu verstehen, die der Feuchtigkeitsregulierung der Haut dienen. Dieses entspricht im Sinne der Erfindung der Definition eines Moisturizer. Es sind Stoffe oder Stoffgemische, die kosmetischen und/oder dermatopharmazeutischen Zubereitungen die Eigenschaft verleihen, nach dem Auftragen und Verteilen auf der Hautoberfläche, die Feuchtigkeitsabgabe des Stratum corneum (Hornschicht) zu reduzieren.

Die erfindungsgemäßen Feuchthaltemittel enthalten native Proteine aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa*. Als weitere Feuchthaltemittel können in Kombination mit den native Proteinen aus dem Pflanzenextrakt beispielhaft weitere Feuchthaltemittel enthalten sein, wie:

- Polyglycerinfettsäureester auf Basis von Fettsäuren mit 12-18 C-Atomen, z.B. Tetraglycerylmonooleat, Triglyceryldiisostearat;
- Pyroglutaminsäure oder L-Argininpyroglutamat, L-Lysinpyroglutamat;
- Mischungen von Aminosäuren wie z.B. L-Alanin, L-Arginin, L-Serin, L-Threonin;
- Propylen Glycol
- Acetamid
- Polysaccharide oder Hyaluronsäure
- Ricinusölether und Sorbitanester wie in der **JP60149511** (Lion Corp) beschrieben

#### Sonnenschutzmittel bzw. UV-Lichtschutzfaktoren

Die nativen Proteine aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* wirken im Sinne der Erfindung als Sonnenschutzmittel.

Als Sonnenschutzmittel bzw. UV-Lichtschutzfaktoren im Sinne der Erfindung werden Lichtschutzmittel bezeichnet, die für den Schutz der menschlichen Haut gegenüber schädigenden Einflüssen der direkten und indirekten Strahlung der Sonne nützlich sind. Die für die Hautbräunung verantwortliche Ultraviolettstrahlung der Sonne unterteilt man in die Abschnitte UV-C (Wellenlängen 200–280 nm), UV-B (280–315 nm) u. UV-A (315–400 nm).

Die Pigmentierung normaler Haut unter dem Einfluss der Sonnenstrahlung, d. h. die Bildung von Melaninen, wird durch UV-B u. UV-A unterschiedlich bewirkt. Bestrahlung mit UV-A-Strahlen („langwelligem UV“) hat die Dunkelung der in der Epidermis bereits vorhandenen Melanin-Körper zur Folge, ohne dass schädigende Einflüsse zu erkennen sind. Anders bei dem sog. „kurzwelligem UV“ (UV-B). Dieses bewirkt die Entstehung von sog. Spätpigment durch Neubildung von Melanin-Körnern. Ehe jedoch das (schützende) Pigment gebildet ist, unterliegt die Haut der Einwirkung der ungefilterten Strahlung, die – je nach Expositionsdauer – zur Bildung von Hautrötungen (Erythemen), Hautentzündungen (Sonnenbrand) u. gar Brandblasen führen kann.

Als UV-Absorber oder Lichtfilter, die also die UV-Strahlung in unschädliche Wärme umwandeln, werden native Proteine aus Extrakten aus der Pflanze *Argania spinosa* eingesetzt, diese können zusätzlich in Kombination mit weiteren Sonnenschutzmitteln bzw. UV-Lichtschutzfaktoren vorliegen.

Diese weiteren UV- Lichtschutzfaktoren sind beispielsweise bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende organische Substanzen (Lichtschutzfilter), die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher wie in der **EP 0693471 B1** beschrieben;
- 4-Aminobenzoessäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;

- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, wie in der **EP 0818450 A1** beschrieben oder Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB);
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate, wie in der **EP 0694521 B1** beschrieben.

Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UVA-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)-propan-1,3-dion sowie Enaminverbindungen, wie beispielsweise beschrieben in der **DE 19712033 A1** (BASF). Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Lichtschutzpigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage. Beispiele für geeignete Metalloxide sind insbesondere Zinkoxid und Titandioxid und daneben Oxide des Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums und Cers sowie deren Gemische. Als Salze können Silicate (Talk), Bariumsulfat oder Zinkstearat eingesetzt werden. Die Oxide und Salze werden in Form der Pigmente für hautpflegende und hautschützende Emulsionen verwendet. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z.B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Dimethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte



Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet. Weitere geeignete UV-Lichtschutzfilter sind der Übersicht von P.Finkel in **SÖFW-Journal 122, 543 (1996)** sowie **Parfümerie und Kosmetik 3 (1999), Seite 11ff** zu entnehmen.

Die nativen Proteine aus Extrakte der Pflanze *Argania spinosa* wirken im Sinne der Erfindung gegen die Schädigung von Fibroblasten und/oder Keratinocyten durch UVA-Strahlung und/oder UVB-Strahlung.

UVA-Strahlen dringen bis in die Dermis ein, wo sie zu Oxidationsstreß führen, was durch eine Lipoperoxidation der Zytoplasmamembranen nachgewiesen wird. Die Lipoperoxide werden zu Malonaldehyd (MDA) abgebaut, der viele biologische Moleküle wie Proteine und Nukleinsäuren vernetzen wird (Enzymhemmung bzw. Mutagenese). Die erfindungsgemäßen Extrakte der Pflanze *Argania spinosa* reduzieren signifikant den Grad an MDA in humanen Fibroblasten, welcher durch UVA-Strahlen induziert wird und zeigen damit eine hohe Kapazität schädliche Effekte eines oxidativen Stresses auf der Haut zu reduzieren.

UVB-Strahlen lösen durch Aktivierung eines Enzyms, nämlich Phospholipase A2 oder PLA2 eine Entzündung aus. Diese Entzündung (Erythem, Ödem) wird durch die Entfernung von Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Plasmamembran durch die Phospholipase ausgelöst. Arachidonsäure ist die Vorstufe der Prostaglandine, die eine Entzündung und eine Zellmembranschädigung verursachen; die Prostaglandine E2 (= PGE2) werden durch die Cyclooxygenase gebildet. Der Grad der Freisetzung des Cytoplasmaenzyms LDH (Lactat Dehydrogenase) in humanen Keratinocyten dient als Marker für eine Zellschädigung.

Die erfindungsgemäßen nativen Proteine aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* reduzieren den Effekt von UVB-Strahlung auf die Anzahl an Keratinocyten und auf den Gehalt an freigesetzte LDH. Die Extrakte zeigen demnach die Fähigkeit, die durch UVB-Strahlung hervorgerufene Schädigung an Zellmembranen zu reduzieren.

---

Die nativen Proteine aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* wirken im Sinne der Erfindung gegen Hautalterungen, insbesondere gegen jede Art der Fältchen- und Faltenbildung. Eine andere Bezeichnung für diese Art der Pflegemittel ist auch anti-ageing Mittel. Die Verwendungen schließen eine Verlangsamung von Altersprozessen der Haut mit ein. Die Alterserscheinungen können die unterschiedlichsten Ursachen aufweisen. Insbesondere können diese Alterserscheinungen auf Grund von Apoptose, durch UV-Strahlung oder durch die Zerstörung der hauteigenen Proteine wie beispielsweise Collagen oder Elastan induzierten Schädigungen der Haut verursacht sein.

Die nativen Proteine aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* wirken im Sinne der Erfindung als schützende und aufbauende Pflegemittel mit revitalisierenden und reaktivierenden Aktivitäten für die Haut und/oder Haare. Diese Art der Verwendung dieser Pflegemittel, wirkt positiv beispielsweise gegen

den negativen Einfluss der Umweltverschmutzung auf Haut und/oder Haare, indem sie die natürlichen Funktionen von Haut und/oder Haare reaktivieren und die Haut und/oder Haare widerstandsfähiger machen. Die revitalisierende und reaktivierende Aktivität von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* wirkt der Apoptose entgegen. Die erfindungsgemäße Lehre schließt die Erkenntnis mit ein, dass die nativen Proteine aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als hautstraffendes und hautstabilisierendes Mittel wirken.

Im Sinne der Erfindung versteht man unter Apoptose den gezielten Zelltod bestimmter unerwünschter oder geschädigter Zellen. Es handelt sich um einen aktiven Prozess der Zellen (Selbstmord auf Befehl). Apoptose wird durch einen oxidativen Stress (UV-Strahlung, Entzündung), durch einen Mangel an Wachstumsfaktoren oder durch giftige Stoffe (Schmutzstoffe, genotoxische Stoffe usw.) eingeleitet. Bei der Hautalterung z. B. kann es durch einen Mangel an Wachstumsfaktoren in der Haut zu einer induzierten Apoptose der Hautzellen kommen. Bei den durch Apoptose betroffenen Zellen wird durch das spezifische Enzym Endonuclease die nukleare DNA abgebaut und die DNA-Fragmente in das Cytoplasma geschleust. Als Wachstumsfaktoren im Sinne der Erfindung sind prinzipiell alle körpereigenen oder von außen zugeführten zu verstehen, die das Wachstum von Haut- und Haarzellen stimulieren. Dazu zählen beispielsweise Hormone und chemische Mediatoren oder Signalmoleküle. Es handelt sich zum Beispiel um Polypeptid-Wachstumsfaktoren oder Glykoprotein-Wachstumsfaktoren. Hier sei der Epidermale Wachstumsfaktor (EGF) genannt, der aus 53 Aminosäuren besteht und damit einen Polypeptid Wachstumsfaktor darstellt oder das Fibrillin, welches zu den Glykoproteinen gehört. Weitere Wachstumsfaktoren sind beispielsweise Urogastron, Laminin, Follistatin und Heregulin.

Die erfindungsgemäßen nativen Proteine aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* können als Wirkstoffe zur Herstellung der Steigerung der G6PDH Aktivität im Stoffwechsel eingesetzt werden, da sie nachweislich die enzymatische Aktivität dieses für den Stoffwechsel wichtigen Enzymes erhöhen.

Glucose-6-phosphat Dehydrogenase (G6PDH) katalysiert den ersten Schritt des oxidativen Zweiges des Pentosephosphat-Weges. In diesem ersten Schritt wird Glucose-6-phosphat zu 6-Phosphono- $\delta$ -lacton unter Einwirkung von NADP. Dieses Coenzym wird bei dieser Oxidation zu NADPH<sub>2</sub> reduziert. Die reduzierte Form dieses Coenzym kann viele enzymatische Reaktionen wie beispielsweise Recycling von Glutathion oder Lipidsynthese katalysieren. Des weiteren produziert der Pentosephosphat-Weg eine essentielle Komponenten für den Aufbau der DNA, die Desoxyribose. Reduziertes Glutathion schützt viele Enzyme mit der „SH“-Gruppe und fördert so die Überlebensfähigkeit der Zelle gegen oxidativen Stress wie beispielsweise UV-Strahlung. Aus den genannten Gründen ist G6PDH ein sehr wichtiges Enzym für die Regeneration der Haut, für die Synthese essentieller Substanzen und für den Schutz der Zellen vor oxidativen Stress.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Extrakte als schützende und aufbauende Pflegemittel ist prinzipiell für alle Zubereitungen möglich, die zur Prävention gegen Schädigungen oder bei Schädigungen der Haut und/oder Haare und damit in der Haut- und Haarpflege eingesetzt werden. Eine andere Verwendung auf diesem Gebiet ist die Applikation bei empfindlicher, durch Allergie oder

anderen Ursachen geschädigter Haut. Die Schädigung der Haut kann dabei unterschiedlichste Ursachen haben.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können zur Herstellung von kosmetischen und/oder dermatopharmazeutischen Zubereitungen, wie beispielsweise Haarshampoos, Haarlotionen, Schaumbäder, Duschbäder, Cremes, Gele, Lotionen, alkoholische und wässrig/alkoholische Lösungen, Emulsionen, Wachs/ Fett-Massen, Stiftpräparaten, Pudern oder Salben zum Einsatz kommen. Des weiteren können die erfindungsgemäßen Zubereitungen zur oralen Applikation auch in Tabletten, Dragees, Kapseln, Säfte, Lösungen und Granulate eingearbeitet sein.

Diese Zubereitungen können ferner als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe milde Tenside, Ölkörper, Emulgatoren, Perlglanzwachse, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Überfettungsmittel, Stabilisatoren, Polymere, Siliconverbindungen, Fette, Wachse, Lecithine, Phospholipide, biogene Wirkstoffe, UV-Lichtschutzfaktoren, Antioxidantien, Deodorantien, Antitranspirantien, Antischuppenmittel, Filmbildner, Quellmittel, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Tyrosininhibitoren (Depigmentierungsmittel), Hydro-trope, Solubilisatoren, Konservierungsmittel, Parfümöle, Farbstoffe und dergleichen enthalten.

### Tenside

Als oberflächenaktive Stoffe können anionische, nichtionische, kationische und/oder amphotere bzw. amphotere Tenside enthalten sein, deren Anteil an den Mitteln üblicherweise bei etwa 1 bis 70, vorzugsweise 5 bis 50 und insbesondere 10 bis 30 Gew.-% beträgt. Typische Beispiele für anionische Tenside sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glycerinethersulfonate,  $\alpha$ -Methylestersulfonate, Sulfofettsäuren, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Fettsäureethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkylsulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfosuccinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren, wie beispielsweise Acyllactylate, Acyltartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglycosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für nichtionische Tenside sind Fettalkoholpolyglycolether, Alkylphenolpolyglycolether, Fettsäurepolyglycolester, Fettsäureamidpolyglycolether, Fettaminpolyglycolether, alkoxylierte Triglyceride, Mischether bzw. Mischformale, gegebenenfalls partiell oxidierte Alk(en)yloligoglykoside bzw. Glucuronsäurederivate, Fettsäure-N-alkylglucamide, Proteinhydrolysate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis), Polyolfettsäureester, Zuckerester, Sorbitanester, Polysorbate und Aminoxide. Sofern die nichtionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für kationische Tenside sind quartäre



Ammoniumverbindungen, wie beispielsweise das Dimethyldistearylammoniumchlorid, und Esterquats, insbesondere quaternierte Fettsäuretrialkanolaminestersalze. Typische Beispiele für amphotere bzw. zwitterionische Tenside sind Alkylbetaine, Alkylamidobetaine, Aminopropionate, Aminoglycinate, Imidazoliniumbetaine und Sulfobetaine. Bei den genannten Tensiden handelt es sich ausschließlich um bekannte Verbindungen. Hinsichtlich Struktur und Herstellung dieser Stoffe sei auf einschlägige Übersichtsarbeiten beispielsweise J.Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products", Springer Verlag, Berlin, 1987, S. 54-124 oder J.Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive", Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 123-217 verwiesen. Typische Beispiele für besonders geeignete milde, d.h. besonders hautverträgliche Tenside sind Fettalkoholpolyglycoethersulfate, Monoglyceridsulfate, Mono- und/oder Dialkylsulfosuccinate, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, Fettsäureglutamate,  $\alpha$ -Olefinsulfonate, Ethercarbonsäuren, Alkyloligoglucoside, Fettsäureglucamide, Alkylamidobetaine, Amphoacetale und/oder Proteinfettsäurekondensate, letztere vorzugsweise auf Basis von Weizenproteinen.

### Ölkörper

Als Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen bzw. Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristylrucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylerucat, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearylerucat, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyloleat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleylerucat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenyleleat, Behenylbehenat, Behenylrucat, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyleleat, Erucylbehenat und Erucylrucat. Daneben eignen sich Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von C<sub>18</sub>-C<sub>38</sub>-Alkylhydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen (vgl. DE 19756377 A1), insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, wie z.B. Dicaprylyl Carbonate (Cetiol® CC), Guerbetcarbonate auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 C Atomen, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder



verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, wie z.B. Dicaprylyl Ether (Cetiol® OE), Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle (Cyclomethicone, Siliciummethicontypen u.a.) und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. wie Squalan, Squalen oder Dialkylcyclohexane in Betracht.

### Emulgatoren

Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe sowie Alkylamine mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest;
- Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alk(en)ylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- Anlagerungsprodukte von 1 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Partialester von Glycerin und/oder Sorbitan mit ungesättigten, linearen oder gesättigten, verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Partialester von Polyglycerin (durchschnittlicher Eigenkondensationsgrad 2 bis 8), Polyethylenglycol (Molekulargewicht 400 bis 5000), Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Zuckeralkoholen (z.B. Sorbit), Alkylglucosiden (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucosiden (z.B. Cellulose) mit gesättigten und/oder ungesättigten, linearen oder verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE 1165574 PS** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin.
- Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- Wollwachsalkohole;
- Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- Block-Copolymere z.B. Polyethylenglycol-30 Dipolyhydroxystearate;
- Polymeremulgatoren, z.B. Pemulen-Typen (TR-1, TR-2) von Goodrich;
- Polyalkylenglycole sowie
- Glycerincarbonat.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich

dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus **DE 2024051 PS** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

Alkyl- und/oder Alkenyloligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Typische Beispiele für geeignete Partialglyceride sind Hydroxystearinsäuremonoglycerid, Hydroxystearinsäurediglycerid, Isostearinsäuremonoglycerid, Isostearinsäurediglycerid, Ölsäuremonoglycerid, Ölsäurediglycerid, Ricinolsäuremonoglycerid, Ricinolsäurediglycerid, Linolsäuremonoglycerid, Linolsäurediglycerid, Linolensäuremonoglycerid, Linolensäurediglycerid, Erucasäuremonoglycerid, Erucasäurediglycerid, Weinsäuremonoglycerid, Weinsäurediglycerid, Citronensäuremonoglycerid, Citronendiglycerid, Äpfelsäuremonoglycerid, Äpfelsäurediglycerid sowie deren technische Gemische, die untergeordnet aus dem Herstellungsprozeß noch geringe Mengen an Triglycerid enthalten können. Ebenfalls geeignet sind Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Mol Ethylenoxid an die genannten Partialglyceride.

Als Sorbitanester kommen Sorbitanmonoisostearat, Sorbitansesquisostearat, Sorbitandiisostearat, Sorbitantriisostearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitansesquioleat, Sorbitandioleat, Sorbitantrioleat, Sorbitanmonoerucat, Sorbitansesquierucat, Sorbitandierucat, Sorbitantrierucat, Sorbitanmonoricinoleat, Sorbitansesquiricinoleat, Sorbitandiricinoleat, Sorbitantriricinoleat, Sorbitanmonohydroxystearat, Sorbitansesquihydroxystearat, Sorbitandihydroxystearat, Sorbitantrihydroxystearat, Sorbitanmonotartrat, Sorbitansesquitartrat, Sorbitandifartrat, Sorbitantrifartrat, Sorbitanmonocitrat, Sorbitansesquicitrat, Sorbitandicitrat, Sorbitantricitrat, Sorbitanmonomaleat, Sorbitansesquimaleat, Sorbitandimaleat, Sorbitantrimaleat sowie deren technische Gemische. Ebenfalls geeignet sind Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Mol Ethylenoxid an die genannten Sorbitanester.

Typische Beispiele für geeignete Polyglycerinester sind Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate (Dehymuls® PGPH), Polyglycerin-3-Diisostearate (Lameform® TGI), Polyglyceryl-4 Isostearate (Isolan® GI 34), Polyglyceryl-3 Oleate, Diisostearoyl Polyglyceryl-3 Diisostearate (Isolan® PDI), Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate (Tego Care® 450), Polyglyceryl-3 Beeswax (Cera Bellina®), Polyglyceryl-4 Caprate (Polyglycerol Caprate T2010/90), Polyglyceryl-3 Cetyl Ether (Chimexane® NL), Polyglyceryl-3 Distearate (Cremophor® GS 32) und Polyglyceryl Polyricinoleate (Admul® WOL 1403) Polyglyceryl Dimerate Isostearate sowie deren Gemische. Beispiele für weitere geeignete Polyolester sind die gegebenenfalls mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid umgesetzten Mono-, Di- und Triester von

Trimethylolpropan oder Pentaerythrit mit Laurinsäure, Kokosfettsäure, Talgfettsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Behensäure und dergleichen.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxylmethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C<sub>8/18</sub>-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C<sub>12/18</sub>-Acylsarcosin. Schließlich kommen auch Kationtenside als Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

### Fette und Wachse

Typische Beispiele für Fette sind Glyceride, d.h. feste oder flüssige pflanzliche oder tierische Produkte, die im wesentlichen aus gemischten Glycerinestern höherer Fettsäuren bestehen, als Wachse kommen u.a. natürliche Wachse, wie z.B. Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reiskeimölwachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Petrolatum, Paraffinwachse, Mikrowachse; chemisch modifizierte Wachse (Hartwachse), wie z.B. Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachse sowie synthetische Wachse, wie z.B. Polyalkylenwachse und Polyethylenglycolwachse in Frage. Neben den Fetten kommen als Zusatzstoffe auch fettähnliche Substanzen, wie Lecithine und Phospholipide in Frage. Unter der Bezeichnung Lecithine versteht der Fachmann diejenigen Glycero-Phospholipide, die sich aus Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure und Cholin durch Veresterung bilden. Lecithine werden in der Fachwelt daher auch häufig als Phosphatidylcholine (PC). Als Beispiele für natürliche Lecithine seien die Kepheline genannt, die auch als Phosphatidsäuren bezeichnet werden und Derivate der 1,2-Diacyl-sn-glycerin-3-phosphorsäuren darstellen. Dem gegenüber versteht man unter Phospholipiden gewöhnlich Mono- und



vorzugsweise Diester der Phosphorsäure mit Glycerin (Glycerinphosphate), die allgemein zu den Fetten gerechnet werden. Daneben kommen auch Sphingosine bzw. Sphingolipide in Frage.

#### Perlglanzwachse

Als Perlglanzwachse kommen beispielsweise in Frage: Alkylenglycolester, speziell Ethylenglycoldi-stearat; Fettsäurealkanamide, speziell Kokosfettsäurediethanolamid; Partialglyceride, speziell Stearinsäuremonoglycerid; Ester von mehrwertigen, gegebenenfalls hydroxysubstituierte Carbonsäuren mit Fettalkoholen mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, speziell langkettige Ester der Weinsäure; Fettstoffe, wie beispielsweise Fettalkohole, Fettketone, Fettaldehyde, Fettether und Fettcarbonate, die in Summe mindestens 24 Kohlenstoffatome aufweisen, speziell Lauron und Distearylether; Fettsäuren wie Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Behensäure, Ringöffnungsprodukte von Olefinepoxiden mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen mit Fettalkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 10 Hydroxylgruppen sowie deren Mischungen.

#### Konsistenzgeber und Verdickungsmittel

Als Konsistenzgeber kommen in erster Linie Fettalkohole oder Hydroxyfettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Partialglyceride, Fettsäuren oder Hydroxyfettsäuren in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise Aerosil-Typen (hydrophile Kieselsäuren), Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z.B. Carbopole® und Pemulen-Typen von Goodrich; Synthalene® von Sigma; Keltrol-Typen von Kelco; Sepigel-Typen von Seppic; Salcare-Typen von Allied Colloids), Polyacrylamide, Polymere, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingengter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

#### Überfettungsmittel

Als Überfettungsmittel können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxylierte oder acylierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen.

#### Stabilisatoren

Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat bzw. -ricinoleat eingesetzt werden.



Polymere

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z.B. eine quaternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinylimidazol-Polymere, wie z.B. Luvisquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide, wie beispielsweise Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Collagen (Lamequat®L/Grünau), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere, wie z.B. Amodimethicone, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentriamin (Cartaretine®/Sandoz), Copolymere der Acrylsäure mit Dimethyl-diallylammoniumchlorid (Merquat® 550/Chemviron), Polyaminopolyamide, wie z.B. beschrieben in der FR 2252840 A sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen, wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen, wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum, wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Firma Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere, wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Firma Miranol.

Als anionische, zwitterionische, amphotere und nichtionische Polymere kommen beispielsweise Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymere, Vinylpyrrolidon/Vinylacrylat-Copolymere, Vinylacetat/Butylmaleat/Isobornylacrylat-Copolymere, Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymere und deren Ester, unvernetzte und mit Polyolen vernetzte Polyacrylsäuren, Acrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid/Acrylat-Copolymere, Octylacrylamid/Methylmeth-acrylat/tertButylaminoethylmethacrylat/2-Hydroxypropylmethacrylat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymere, Vinylpyrrolidon/ Dimethylaminoethylmethacrylat/Vinylcaprolactam-Terpolymere sowie gegebenenfalls derivatisierte Celluloseether und Silicone in Frage. Weitere geeignete Polymere und Verdickungsmittel sind in Cosm.Toll. 108, 95 (1993) aufgeführt.

Siliconverbindungen

—Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise-Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Weiterhin geeignet sind Simethicone, bei denen es sich um Mischungen aus Dimethiconen mit einer durchschnittlichen Kettenlänge von 200 bis 300 Dimethylsiloxan-Einheiten und hydrierten Silicaten handelt. Eine detaillierte Übersicht über geeignete flüchtige Silicone findet sich zudem von Todd et al. in Cosm.Toil. 91, 27 (1976).

Antioxidantien

Neben den genannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind

Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B.  $\gamma$ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

#### Biogene Wirkstoffe

Unter biogenen Wirkstoffen sind im Rahmen der Erfindung zusätzlich solche zu verstehen, die nicht aus der Pflanze *Argania spinosa* stammen, wie beispielsweise Tocopherolacetat, Tocopherolpalmitat, Ascorbinsäure, (Desoxy)Ribonucleinsäure und deren Fragmentierungsprodukte, Retinol, Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Aminosäuren, Ceramide, Pseudoceramide, essentielle Öle, weitere Pflanzenextrakte und zusätzliche Vitaminkomplexe.

#### Deodorantien und keimhemmende Mittel

Kosmetische Deodorantien (Desodorantien) wirken Körpergerüchen entgegen, überdecken oder beseitigen sie. Körpergerüche entstehen durch die Einwirkung von Hautbakterien auf apokrinen Schweiß, wobei unangenehm riechende Abbauprodukte gebildet werden. Dementsprechend enthalten Deodorantien Wirkstoffe, die als keimhemmende Mittel, Enzyminhibitoren, Geruchsabsorber oder Geruchsüberdecker fungieren. Als keimhemmende Mittel sind grundsätzlich alle gegen grampositive Bakterien wirksamen Stoffe geeignet, wie z. B. 4-Hydroxybenzoesäure und ihre Salze und Ester, N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4 dichlorphenyl)hamstoff, 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenylether (Triclosan), 4-

Chlor-3,5-dimethyl-phenol, 2,2'-Methylen-bis(6-brom-4-chlorphenol), 3-Methyl-4-(1-methylethyl)-phenol, 2-Benzyl-4-chlorphenol, 3-(4-Chlorphenoxy)-1,2-propandiol, 3-Iod-2-propinylbutylcarbamate, Chlorhexidin, 3,4,4'-Trichlorcarbanilid (TTC), antibakterielle Riechstoffe, Thymol, Thymianöl, Eugenol, Nelkenöl, Menthol, Minzöl, Farnesol, Phenoxyethanol, Glycerinmonocaprinat, Glycerinmonocaprylat, Glycerinmonolaurat (GML), Diglycerinmonocaprinat (DMC), Salicylsäure-N-alkylamide wie z. B. Salicylsäure-n-octylamid oder Salicylsäure-n-decylamid.

Als Enzyminhibitoren sind beispielsweise Esteraseinhibitoren geeignet. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um Trialkylcitrate wie Trimethylcitrat, Tripropylcitrat, Triisopropylcitrat, Tributylcitrat und insbesondere Triethylcitrat (Hydagen® CAT). Die Stoffe inhibieren die Enzymaktivität und reduzieren dadurch die Geruchsbildung. Weitere Stoffe, die als Esteraseinhibitoren in Betracht kommen, sind Sterolsulfate oder -phosphate, wie beispielsweise Lanosterin-, Cholesterin-, Campesterin-, Stigmasterin- und Sitosterinsulfat bzw -phosphat, Dicarbonsäuren und deren Ester, wie beispielsweise Glutarsäure, Glutarsäuremonoethylester, Glutarsäurediethylester, Adipinsäure, Adipinsäuremonoethylester, Adipinsäurediethylester, Malonsäure und Malonsäurediethylester, Hydroxycarbonsäuren und deren Ester wie beispielsweise Citronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Weinsäurediethylester, sowie Zinkglycinat.

Als Geruchsabsorber eignen sich Stoffe, die geruchsbildende Verbindungen aufnehmen und weitgehend festhalten können. Sie senken den Partialdruck der einzelnen Komponenten und verringern so auch ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit. Wichtig ist, daß dabei Parfums unbeeinträchtigt bleiben müssen. Geruchsabsorber haben keine Wirksamkeit gegen Bakterien. Sie enthalten beispielsweise als Hauptbestandteil ein komplexes Zinksalz der Ricinolsäure oder spezielle, weitgehend geruchsneutrale Duftstoffe, die dem Fachmann als "Fixateure" bekannt sind, wie z. B. Extrakte von Labdanum bzw. Styrax oder bestimmte Abietinsäurederivate. Als Geruchsüberdecker fungieren Riechstoffe oder Parfümöle, die zusätzlich zu ihrer Funktion als Geruchsüberdecker den Deodorantien ihre jeweilige Duftnote verleihen. Als Parfümöle seien beispielsweise genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten, Stengeln und Blättern, Früchten, Fruchtschalen, Wurzeln, Hölzern, Kräutern und Gräsern, Nadeln und Zweigen sowie Harzen und Balsamen. Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lillal und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringe-



rer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labdanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lyrall, Citronellol, Phenylethylalkohol,  $\alpha$ -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylacetone, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamilglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl,  $\beta$ -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenyllessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romilat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Antitranspirantien (Antiperspirantien) reduzieren durch Beeinflussung der Aktivität der ekkrinen Schweißdrüsen die Schweißbildung, und wirken somit Achselnässe und Körpergeruch entgegen. Wässrige oder wasserfreie Formulierungen von Antitranspirantien enthalten typischerweise folgende Inhaltsstoffe:

- adstringierende Wirkstoffe,
- Ölkomponenten,
- nichtionische Emulgatoren,
- Coemulgatoren,
- Konsistenzgeber,
- Hilfsstoffe wie z. B. Verdicker oder Komplexmierungsmittel und/oder
- nichtwässrige Lösungsmittel wie z. B. Ethanol, Propylenglykol und/oder Glycerin.

Als adstringierende Antitranspirant-Wirkstoffe eignen sich vor allem Salze des Aluminiums, Zirkoniums oder des Zinks. Solche geeigneten antihydrotisch wirksamen Wirkstoffe sind z.B. Aluminiumchlorid, Aluminiumchlorhydrat, Aluminiumdichlorhydrat, Aluminiumsesquichlorhydrat und deren Komplexverbindungen z. B. mit Propylenglycol-1,2. Aluminiumhydroxyallantoinat, Aluminiumchloridtartrat, Aluminium-Zirkonium-Trichlorhydrat, Aluminium-Zirkonium-tetrachlorhydrat, Aluminium-Zirkonium-pentachlorhydrat und deren Komplexverbindungen z. B. mit Aminosäuren wie Glycin. Daneben können in Antitranspirantien übliche öllösliche und wasserlösliche Hilfsmittel in geringeren Mengen enthalten sein. Solche öllöslichen Hilfsmittel können z.B. sein:

- entzündungshemmende, hautschützende oder wohlriechende ätherische Öle,
- synthetische hautschützende Wirkstoffe und/oder
- öllösliche Parfümöle.

Übliche wasserlösliche Zusätze sind z.B. Konservierungsmittel, wasserlösliche Duftstoffe, pH-Wert-Stellmittel, z.B. Puffergemische, wasserlösliche Verdickungsmittel, z.B. wasserlösliche natürliche oder synthetische Polymere wie z.B. Xanthan-Gum, Hydroxyethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder hochmolekulare Polyethylenoxide.



### Filmbildner

Gebräuchliche Filmbildner sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen.

### Antischuppenwirkstoffe

Als Antischuppenwirkstoffe kommen Pirocton Olamin (1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)-pyridinonmonoethanolaminsalz), Baypival® (Climbazole), Ketoconazol®, (4-Acetyl-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxylan-c-4-ylmethoxyphenyl]}piperazin, Ketoconazol, Elubiol, Selendisulfid, Schwefel kolloidal, Schwefelpolyehtylenglykolsorbitanmonooleat, Schwefelrizinolpolyehtoxylat, Schwefel-teer Destillate, Salicylsäure (bzw. in Kombination mit Hexachlorophen), Undexylensäure Monoethanolamid Sulfosuccinat Na-Salz, Lamepon® UD (Protein-Undecylensäurekondensat), Zinkpyrithion, Aluminiumpyrithion und Magnesiumpyrithion / Dipyrrithion-Magnesiumsulfat in Frage.

### Quellmittel

Als Quellmittel für wäßrige Phasen können Montmorillonite, Clay Mineralstoffe, Pemulen sowie alkylmodifizierte Carbopoltypen (Goodrich) dienen. Weitere geeignete Polymere bzw. Quellmittel können der Übersicht von R.Lochhead in *Cosm.Toil.* **108, 95 (1993)** entnommen werden.

### Insekten-Repellentien

Als Insekten-Repellentien kommen N,N-Diethyl-m-toluamid, 1,2-Pentandiol oder Ethyl Butylacetylaminopropionate in Frage

### Selbstbräuner und Depigmentierungsmittel

Als Selbstbräuner eignet sich Dihydroxyaceton. Als Tyrosinhibitoren, die die Bildung von Melanin verhindern und Anwendung in Depigmentierungsmitteln finden, kommen beispielsweise Arbutin, Ferulasäure, Kojisäure, Cumarinsäure und Ascorbinsäure (Vitamin C) in Frage.

### Hydrotrope

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner Hydrotrope, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, oder Polyole eingesetzt werden. Polyole, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Die Polyole können noch weitere funktionelle Gruppen, insbesondere Aminogruppen, enthalten bzw. mit Stickstoff modifiziert sein. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;

- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Metholverbindungen, wie insbesondere Trimethylolethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminozucker, wie beispielsweise Glucamin;
- Dialkoholamine, wie Diethanolamin oder 2-Amino-1,3-propandiol.

#### Konservierungsmittel

Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen.

#### Parfümöle

Als Parfümöle seien genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamon, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedern-, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutytrat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbonylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethylphenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone,  $\alpha$ -Isomethylionon und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labolanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lyril,

Citronellol, Phenylethylalkohol,  $\alpha$ -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylaceton, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylarnylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl,  $\beta$ -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenylessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romillat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

#### Farbstoffe

Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation **"Kosmetische Färbemittel"** der **Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106** zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

## Beispiele

---

### 1. Beispiel: Extraktion der Pflanzen mit destilliertem Wasser

0,2 kg entfettete *Argania spinosa* Samenkerne erhalten aus dem Rückstand der Extraktion zur Ölgewinnung wurden in ein Glasgefäß überführt und mit 2 l destilliertem Wasser aufgegossen. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Der pH-Wert der Lösung lag zwischen 6,2 und 6,0. Anschließend wurde die Mischung 15 min bei einer Geschwindigkeit von 5000 g zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde durch Filtration an Tiefenfilter mit einer mittleren Porosität von 450 nm (von der Firma Seitz, Bordeaux Frankreich) vom Rückstand getrennt. Die Ausbeute an nativen Proteinen berechnet auf Trockengewicht (nach N x 6,25) betrug 35 bis 55 Gew.-%.

### 2. Beispiel: Aufarbeitung des Extraktes durch Thermo-Reinigung

Beispiel 1 wurde wiederholt, die Aufreinigung jedoch durch das Thermo-Reinigungsverfahren durchgeführt. Hierzu wurde die überstehende Flüssigkeit nach dem wie unter Beispiel 1 beschriebenen Zentrifugieren für 30 min auf 80-100 °C erhitzt, was zur Ausfällung der hitzeinstabilen nativen Proteine führte und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wurde die Mischung 15 min bei einer Geschwindigkeit von 5000 g zentrifugiert und durch Filtration an Tiefenfilter mit einer mittleren Porosität von 220 nm (von der Firma Seitz, Bordeaux Frankreich) vom Rückstand getrennt.

Durch Chromatographie an Superose 12HR konnten drei Hauptfraktionen an native Proteinen isoliert werden. Diese hatten Molekulargewichte in folgenden Bereichen:

**Tabelle 1: Molekulargewichtsbereiche der extrahierten nativen Proteine**

	Molekulargewichtsbereich (Da)	Anteil (Gew-%)
Fraktion 1	größer/gleich 500.000	16
Fraktion 2	187.000 bis 210.000	55
Fraktion 3	13.000 bis 16.000	14

### 3. Beispiel: Extraktion mit Anreicherung der Fraktion 2

Beispiel 1 wurde bis zur Zentrifugation wiederholt. 1,6 Liter dieses Proteinextraktes wurden in einen Reaktor gegeben und unter Rühren durch Zugabe von 4N Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 4,5 eingestellt. Die Mischung wurde 15 bis 30 min. gerührt. Anschließend wurde die Mischung 15 min bei einer Geschwindigkeit von 5000 g zentrifugiert. Der erhaltene Rückstand war angereichert mit der Fraktion im Molekulargewichtsbereich zwischen 187.000 und 210.000 Da insbesondere mit Proteinen eines Molekulargewichtes von 200.000 Da und der Überstand enthielt die Proteinfraktion mit dem



niedrigsten Molekulargewicht. Der Rückstand wurde mit 160 ml Wasser aufgenommen und der pH-Wert unter Rühren durch Zugabe von 4N NaOH auf pH 6,1 eingestellt. Die so erhaltene Lösung wurde erneut unter den beschriebenen Bedingungen zentrifugiert und durch Gefriertrocknung getrocknet. Durch diese Anreicherung konnte ein Extrakt erhalten werden, der 70-85 Gew.-% der nativen Proteine nach Fraktion 2 aus Beispiel 2 enthielt. Der gesamte Proteinanteil im erhaltenen getrockneten Extrakt betrug nach dieser Extraktionsmethode 60-85 Gew.-%.

#### **4. Beispiel: Extraktion mit Anreicherung der Fraktion 3**

1,48 Liter des Rückstandes aus Beispiel 3 wurde durch Filtration an Tiefenfilter mit einer mittleren Porosität von 220 nm (von der Firma Seitz, Bordeaux Frankreich) vom Rückstand getrennt und anschließend gefriergetrocknet. Durch diese Anreicherung konnte ein Extrakt erhalten werden, der 21-40 Gew.-% der nativen Proteine nach Fraktion 3 aus Beispiel 2 enthielt. Der gesamte Proteinanteil im erhaltenen getrockneten Extrakt betrug nach dieser Extraktionsmethode 40-50 Gew.-%, nachgewiesen durch ein UV-Chromatogramm.

#### **5. Beispiel: Test zur Feuchtigkeitsregulierung der Haut**

Hintergrund: In der Epidermis menschlicher Haut findet sich die Hornschicht (das Stratum corneum), sein Wassergehalt sichert ihm einerseits seine Elastizität und bestimmt andererseits Menge sowie vielleicht auch Größe der an sich mikroskopisch kleinen abgeschilften Hornschuppen.

Methode: Proben aus der plastischen Chirurgie wurden für diese feuchtigkeitsregulierenden Test verwendet. Zwei unterschiedliche Bedingungen wurden getestet. Zum einen wurde normale Haut als Kontrolle untersucht und zum anderen wurde eine Hautprobe, deren Oberfläche geschädigt wurde behandelt und untersucht. Das Stratum corneum aus diesen Hautproben wurde für eine Stunde in einer 5%igen Lösung von Natrium-Laurylsulfat getränkt, anschließend bei Raumtemperatur getrocknet und auf Gittern aufgezogen in hermetisch abgeriegelten Kammern mit definierter relativer Feuchtigkeit (44 %, gesättigte Lösung von Kaliumcarbonat) gelagert und standardisiert. Jede Probe des Stratum corneums wurde unter drei Bedingungen vergleichend getestet.

- 1) ohne Behandlung;
- 2) Behandlung mit Placebo;
- 3) Behandlung mit einer Zubereitung die aus einem Bindemittel besteht (Hydrogel LS von der Firma Laboratoire Sérobiologique LS), enthaltend 5 Gew.-% Extrakt nach Beispiel 4.

Es wurde jeweils 2 mg/cm<sup>2</sup> Placebo bzw. Zubereitung nach 3) auf die externe Oberfläche aufgetragen. Als Placebo diente das Bindemittel (Hydrogel LS der Firma Laboratoire Sérobiologique LS) ohne die beschriebene Zubereitung, also ohne Pflanzenextrakt.

Die feuchtigkeitsregulierende Aktivität der erfindungsgemäßen nativen Proteine in oben beschriebener Zubereitung wurden bestimmt durch den Verlust an Feuchtigkeit im Stratum corneum während einer Zeitspanne von 24 Stunden, angegeben in mg/h/cm<sup>2</sup> im Vergleich zur Placebo Behandlung.

**Tabelle 2** Feuchtigkeitsregulierender Effekt, bestimmt durch Messung des Feuchtigkeitsverlustes (in mg/h/cm<sup>2</sup>)  
in Klammern findet sich die Standardabweichung

Stratum corneum	Kontrolle ohne Behandlung	Behandlung mit Placebo	Behandlung nach 3)
Kontrolle (Haut ohne Schäden)	0,34 (0,06)	0,34 (0,02)	0,31 (0,02)
Geschädigte Haut	0,62 (0,14)	0,62 (0,13)	0,53 (0,12)

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen eine feuchtigkeitsregulierende Aktivität der nativen Proteine aus *Argania spinosa*. Die Hautproben, welche mit Zubereitungen nach 3) behandelt wurden zeigten einen deutlich geringeren Verlust an Feuchtigkeit im Verlauf von 24 Stunden als unbehandelte Hautproben. Der Unterschied war bei bereits geschädigter Haut noch deutlicher zu erkennen als bei Haut ohne Schäden.

## 6. Hautstraffende Effekte (Dynamic spring rate)

Hintergrund: Das Prinzip dieser Methode besteht darin, eine Verschiebung oder Verlagerung der Haut als Antwort auf eine geringe sinusoidale Kraft, welche parallel zur Hautoberfläche aufgewandt wird, zu bestimmen. Diese Kraft wird mit Hilfe eines gastragenden Elektrodynamometers erzeugt. Der untersuchte Parameter ist der sogenannte „dynamic spring rate“ (DSR) der das Verhältnis von aufgewendeter Kraft zur Verschiebung der Haut ausdrückt. Je größer die Verschiebung der Haut im Verhältnis zur aufgewendeten Kraft, desto geschmeidiger ist die Haut und umgekehrt.

Eine hohe Verschiebbarkeit der Haut nach der Behandlung mit den zu untersuchenden Proben wird durch eine Verringerung des DSR ausgedrückt und eine Erhöhung des dynamic spring rates zeigt eine straffende, stabilisierende Wirkung der zu untersuchenden Probe auf die Haut.

Methode: Die Hautprobe wurde auf einen Objektträger montiert und befestigt. Die befestigte Haut wurde über zwei Stunden in einer Atmosphäre mit kontrollierter Luftfeuchtigkeit (33 %) und konstanter Temperatur (T = 20 °C) äquilibriert. Anschliessend wurden die mechanischen Eigenschaften unter drei Bedingungen vergleichend bestimmt. Die Ergebnisse sind dargestellt als die Entwicklung des DSR nach 90 Minuten.

**Tabelle 3** Hautstraffender und stabilisierender Effekt, bestimmt durch Messung des dynamic spring rates (DSR) der das Verhältnis von aufzuwendender Kraft zu Verschiebung der Haut ausdrückt.

	DSR nach 90 min.
Kontrolle ohne Behandlung	98 %
Placebo Hydrogel ohne <i>Argania spinosa</i> Extrakt	116 %
Hydrogel enthaltend 2 Gew.-% Extrakt nach Beispiel 3	135 %
Hydrogel enthaltend 6 Gew.-% Extrakt nach Beispiel 4	142 %

Es wurden jeweils 4 mg/cm<sup>2</sup> Hydrogel aufgetragen.

Im Vergleich zu den Placebo und Kontrollversuchen war die Erhöhung des DSR-Wertes für Hydrogel enthaltend Extrakte aus *Argania spinosa* signifikant. Diese erhöhten Werte verdeutlichen, dass für ein Verschiebung der befestigten Haut nach der Behandlung mit den zu untersuchenden Proben eine größere Kraft aufgewendet werden muss als ohne Extrakt aus *Argania spinosa* und diese Werte verdeutlichen damit eine straffende und stabilisierende Wirkung der erfindungsgemäßen Extrakte auf die Haut.

## 7. Wirkung auf die Überlebensaktivität humaner Fibroblasten

Für die Beurteilung der Zellaktivität gibt es wesentliche Marker, zu denen MTT, Proteine und Glutathion zählen.

Das Überleben wurde durch die folgenden Gehalte ausgewertet :

- Rate des metabolisierten MTT (Methyl Thiazolyl Tetrazolium); Die Aktivität der Mitochondrien wird über den MTT-Test bestimmt. MTT wird durch ein Enzym der Respirationskette, Succinatdehydrogenase, in Formazan reduziert (Denizot F, Lang R, Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. J. Immunol. Methods, 89, 271-277, 1986).
- von Proteinen; Die Proteinkonzentration der Zellen wurde bestimmt nach Bradford (Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. (1977) vol 72, pp 248-254)
- von Glutathion (GSH), ein direkt von der Zelle erzeugtes Peptid, zur Bekämpfung von oxydativem Stress oder von verschiedenen Schmutzstoffen, wie zum Beispiel Schwermetalle. Seine Synthese erfordert ATP als Energiequelle. GSH wurde bestimmt nach Hissin (Hissin P.J., Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidised and reduced Glutathione in tissues. Analytical Biochemistry (1977) vol 74, pp 214-226).

Glutathion (GSH) ist ein Peptid, das von Zellen produziert wird, um die Zelle vor oxidativem Stress oder Schwermetallen wie beispielsweise Blei oder Quecksilber zu schützen. Die drei Aminosäuren die bei der reduzierten Form von GSH involviert sind, sind wiederum verbunden mit spezifischen cytoplasmatischen Enzymen, die ATP benötigen.

Die Steigerung des GSH-Levels hat einen positiven Einfluss auf die Aktivität der Glutathion-S-transferase, die ein entgiftendes Enzym darstellt.

Methode: Menschliche Fibroblaste wurden in ein Nährmedium (DMEM = Dulbecco Minimum Essential Medium von der Firma Life Technologie Sarl) mit 10 % fötalem Kälberserum (von der Firma Dutcher) geimpft und 24 Stunden lang bei 37° C in einer 5 %igen CO<sub>2</sub>-Athmosphäre inkubiert.

Das Medium wurde danach durch ein Sub-Optimum-Medium (ohne SVF) ersetzt, das verschiedene Extrakte in verschiedenen Konzentrationen (0,01; 0,03 und 0,1 Gew.-%) nach der Beschreibung der Erfindung enthielt..

Die Ergebnisse werden im Verhältnis zu einer extraktfreien Formulierung für Protein, MTT und GSH in das Verhältnis gestellt und in einem Prozentsatz im Verhältnis zum unbehandelten Kontrollmittel angegeben als Durchschnittswert +/- SEM (Fehlertyp des Durchschnitts) ausgedrückt.

**Tabelle 4: Zellüberlebens - Test - (Ergebnisse in % basierend auf der Kontrolle ohne Extrakt (Mittelwert von 2 Assays in dreifacher Ausführung))**

	Konzentration in Gew.-%	MTT	Proteine	GSH / Proteine
Kontrolle	0	100	100	100
Extrakt nach Beispiel 3	0,03	108	104	107
	0,1	100	102	152
Extrakt nach Beispiel 4	0,01	99	90	128
	0,03	118	91	263

Die Tabelle gibt jeweils die Mitochondrienaktivität über die MTT, Proteingehalte und die GSH-Gehalte an, die nach drei Tagen für verschiedene Konzentrationen an Extrakten gemessen wurden. Eine Fraktion nativer Proteine der *Argania spinosa* nach Beispiel 4 mit einer Konzentration von 0,03 Gew.% hat die Mitochondrienaktivität danach erheblich erhöht (+ 18 %). Eine Fraktion nativer Proteine aus *Argania spinosa* nach Beispiel 4 mit einer Konzentration von nur 0,03 % ist in der Lage den GSH-Gehalt in menschlichen Fibroblasten um 163 % zu erhöhen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die ursprünglichen oder hydrolysierten Proteinextrakte von *Argania spinosa* hohe Fähigkeiten zur Verbesserung des Metabolismus (Synthese von Proteinen und des Glutathion) durch die menschlichen Fibroblaste aufweisen, was deutlich eine energiespendende, stimulierende und "Anti-Älterungs"- Aktivität dieser Extrakte angibt.

## **8. Beispiel: Zellschutzwirkung gegen UVA an in vitro gezüchteten menschlichen Fibroblasten**

Hintergrund: UVA-Strahlen dringen bis in die Dermis ein, wo sie zu Oxidationsstress führen, was durch eine Lipoperoxidation der Zytoplasmamembranen nachgewiesen wird.

Die Lipoperoxide werden zu Malonaldialdehyd abgebaut, der viele biologische Moleküle wie Proteine und Nukleinbasen vernetzen wird (Enzymhemmung bzw. Mutagenese).

Glutathione (GSH) ist ein Peptid, welches direkt von den Zellen produziert wird um oxidativem Stress oder schädigenden Umwelteinflüssen wie zum Beispiel einer erhöhten Quecksilber- oder Bleibelastung entgegen zu wirken. Der Gehalt an GSH wurde bestimmt nach der Methode von Hissin, beschrieben in Anal. Biochem., 74, 214-226, 1976.



**Methode:** Zur Durchführung dieser Tests wurde ein definiertes Kulturmedium (DMEM) mit 10 % fötalem Kälberserum mit den Fibroblasten beimpft und der Pflanzenextrakt (in dem definierten Medium mit 2% Serum) 72 Stunden nach dem Beimpfen zugegeben.

Nach 48 stündiger Inkubation bei 37 °C und einem CO<sub>2</sub>-Gehalt von 5 % wurde das Kulturmedium durch eine Kochsalzlösung ersetzt und die Fibroblasten wurden mit einer UVA-Dosis bestrahlt (20 J/cm<sup>2</sup>; Röhren: MAZDA FLUOR TFWN40).

Nach der Beendigung der Bestrahlung wurde der Gehalt an Zellproteinen und der Anteil an GSH bestimmt sowie der MDA-Spiegel (Malondialdehyd-Spiegel) in der überstehenden Saline-Lösung quantitativ durch Reaktion mit Thiobarbitursäure bestimmt. Die Ergebnisse sind angegeben in Prozent im Vergleich zur Kontrolle ohne Bestrahlung.

**Tabelle 5 Quantifizierung von Malondialdehyd, Zellproteinen und GSH in Fibroblasten (Ergebnisse in % bezogen auf die Kontrolle, Mittelwert aus 2 Versuchen, jeder mit drei Wiederholungen)**

Konzentration (Gew.-%)	MDA-Spiegel	Gehalt an Zellproteinen	Gehalt an GSH
Kontrolle ohne UVA	0	100	100
UVA (20 J/cm <sup>2</sup> )	100	105	74
UVA + Extrakt nach Beispiel 3 0,003 %	52	121	97

Die Ergebnisse aus der Tabelle 5 zeigen, dass die erfindungsgemäßen Extrakte aus der Pflanze *Argania spinosa* signifikant den Grad an MDA in humanen Fibroblasten, welcher durch UVA-Strahlen induziert wird, reduzieren. Des weiteren ergibt sich eine hohe Aktivität, den Anteil an GSH in humanen Fibroblasten nach einer Bestrahlung mit UVA-Strahlung relativ konstant zu halten. Diese Ergebnisse zeigen eine hohe Kapazität von Proteinfractionen aus *Argania spinosa* schädliche Effekte eines oxidativen Stresses auf der Haut zu reduzieren.

#### **9. --Beispiel: Entzündungshemmende Eigenschaften in vitro-- UVB Lichtschutz--**

##### **Zellschutzwirkung gegen UVB an in vitro gezüchteten menschlichen Keratinozyten**

**Hintergrund:** UVB-Strahlen (von 280 bis 320 nm) lösen durch Aktivierung eines Enzyms, nämlich Phospholipase A2 oder PLA2, die Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Plasmamembran entfernt, eine Entzündung (Erythem, Ödem) aus. Arachidonsäure ist die Vorstufe der Prostaglandine, die eine Entzündung und eine Zellmembranschädigung verursachen; die Prostaglandine E2 (= PGE2) werden durch die Cyclooxygenase gebildet. Dieser Membranstress wird durch die Freisetzung des Cytoplasmaenzyms Lactat Dehydrogenase (LDH) angezeigt. Der Effekt von UVB-Strahlung wurde an Keratinocyten in vitro untersucht indem die Freisetzung des Cytoplasmaenzyms LDH (Lactat Dehydrogenase) bestimmt wurde. Dieses Enzym dient als Marker für eine Zellschädigung.

Methode: Zur Durchführung der Tests wurde ein definiertes Medium (DMEM), das 10 % fötales Kälberserum enthält, mit den Keratinozyten beimpft und der Pflanzenextrakt (mit Saline-Lösung verdünnt) 72 Stunden nach dem Beimpfen zugegeben.

Die Keratinozyten wurden sodann mit einer UVB-Dosis bestrahlt (50 mJ/cm<sup>2</sup> - Röhren: DUKE GL40E).

Nach weiterer 1 tägiger Inkubation bei 37 °C und bei 5 % CO<sub>2</sub> wurde der LDH- und der PGE<sub>2</sub>-Gehalt im Überstand bestimmt. Der Gehalt von LDH- (Lactatdehydrogenase) wurde mittels einer Enzymreaktion bestimmt (verwendetes Kit zur Untersuchung des LDH Gehaltes von der Firma Roche) Der Gehalt an PGE<sub>2</sub> wurde mit einem ELISA-Test (ELISA Kit der Firma Roche) bestimmt. Nach der Trypsin-Behandlung wurden die Zellen zentrifugiert und ausgezählt.

**Tabelle 6:** Zellschutzwirkung eines Extraktes von Blättern von *Argania spinosa* gegen UVB-Strahlen; Ergebnisse in % bezogen auf die Kontrolle, Mittelwert aus 2 Versuchen, jeder mit zwei Wiederholungen

Extrakt nach Beispiel 1	Anzahl Keratinozyten (%)	Gehalt an PGE <sub>2</sub> (%)	Gehalt an freigesetzte LDH (%)
Kontrolle ohne UV	100	0	0
Kontrolle mit UVB (50 mJ/cm <sup>2</sup> )	37	100	100
UVB + Extrakt nach Beispiel 3 0,03 %	41	61	83

Die Ergebnisse dieser Tests belegen, dass eine erfindungsgemäße Proteinfraction der Pflanze *Argania spinosa* den Effekt von UVB-Strahlung auf die Anzahl an Keratinozyten reduziert. Es zeigt sich eine Verringerung des Gehalts an freigesetzte LDH im Cytoplasma und eine Verringerung des PGE<sub>2</sub>-Gehaltes. Die beschriebenen Proteinextrakte zeigen demnach die Fähigkeit, die durch UVB-Strahlung hervorgerufene Schädigung an Zellmembranen zu reduzieren und zeigen eine hemmende Wirkung gegen Entzündungen, die durch UVB Strahlung induziert werden.

#### **10. Beispiel: Bestimmung der enzymatischen Aktivität der Glucose-6-phosphate Dehydrogenase**

Hintergrund: Das Ziel dieses Tests ist es, die stimulierenden Eigenschaften auf die enzymatische Aktivität der Glucose-6-phosphate Dehydrogenase (G6PDH) zu untersuchen, welches die Hautalterung beschleunigen kann. Glucose-6-phosphat Dehydrogenase katalysiert den ersten Schritt des oxidativen Zweiges des Pentosephosphat-Weges. In diesem ersten Schritt wird Glucose-6-phosphat zu 6-Phosphono-δ-lacton unter Einwirkung von NADP. Dieses Coenzym wird bei dieser Oxidation zu NADPH<sub>2</sub> reduziert. Die reduzierte Form dieses Coenzym kann viele enzymatische Reaktionen wie beispielsweise Recycling von Glutthion oder Lipidsynthese katalysieren. Des weiteren produziert der Pentosephosphat-Weg eine essentielle Komponenten für den Aufbau der DNA, die Desoxyribose. Reduziertes Glutathion schützt viele Enzyme mit der „SH“-Gruppe und fördert so die Überlebensfähigkeit der Zelle gegen oxidativen Stress wie beispielsweise UV-Strahlung. Aus den

genannten Gründen ist G6PDH ein sehr wichtiges Enzym für die Regeneration der Haut, für die Synthese essentieller Substanzen und für den Schutz der Zellen vor oxidativen Stress.

Die Bestimmung der G6PDH-Aktivität erfolgte nach dem von Natsuko Okada und Yukio Kitano in: Arch. Dermatol. Res., 271 (3): 341-346, 1981 beschriebenen Verfahren durch in vitro Bestimmung der enzymatischen Aktivität der Glucose-6-phosphate Dehydrogenase in humanen Fibroblasten.

Der DNA-Gehalt wurde nach der von Desaulniers in Toxic. In vitro 12(4), 409-422 (1998) beschriebenen Methode ermittelt. Die Inkubationszeit der Fibroblasten betrug jeweils 3 Tage und 6 Tage. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Angegeben ist jeweils das Mittel von 8 Versuchen bei Dreifachbestimmung.

**Tabelle 7: G6PDH-Aktivität und DNA – Angaben in %-rel**

<b>Einsatzstoff</b>	<b>Konz. Gew.-%</b>	<b>DNA-Gehalt nach 3 Tagen %-rel.</b>	<b>G6PDH Aktivität nach 3 Tagen %-rel.</b>	<b>DNA-Gehalt nach 6 Tagen %-rel.</b>	<b>G6PDH Aktivität nach 6 Tagen %-rel.</b>
Kontrolle	0	100	100	100	100
Extrakt nach Beispiel 3	0,1	117	133	50	254
	0,3	112	165	56	319
Extrakt nach Beispiel 4	0,01	90	112	76	142
	0,03	108	119	41	191
Retinolsäure	0,0003 mM	98	97	60	120
	0,001 mM	88	89	44	128

Die Ergebnisse in der Tabelle 7 zeigen, dass die Proteinfraction aus der Pflanze Argania spinosa mit einer Konzentration von 0,03 und 0,1 Gew.-% die Aktivität von G6PDH in humanen Fibroblasten nach 6 Tagen extrem erhöht hat. Mit diesen Test kann belegt werden, dass die Proteinfractionen aus den Rückständen der Ölgewinnung von Argania spinosa ein hohes Potential besitzen menschliche Haut vor Stress wie beispielsweise UV, Umweltverschmutzung zu schützen oder gegen Hautalterung zu wirken.

# 11. Beispielrezepturen kosmetischer Mittel mit nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa*

Die gemäß Beispiel 1 bis 4 erhaltenen Extrakte wurden in den folgenden erfindungsgemäßen Rezepturen K1 bis K21 sowie 1 bis 30 eingesetzt. Die so hergestellten kosmetischen Mittel zeigten gegenüber den Vergleichsrezepturen V1, V2 und V3 sehr gute hautpflegende Eigenschaften bei gleichzeitig guter Hautverträglichkeit. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Mittel stabil gegen oxidative Zersetzung.

Alle in der Tabelle 3-6 aufgeführten und verwendeten Substanzen mit registriertem Warenzeichen ® sind Marken und Produkte der COGNIS Gruppe.

**Tabelle 8: Softcreme Rezepturen K1 bis K7**

(Alle Angaben in Gew.-% bezogen auf das kosmetische Mittel)

INCI Bezeichnung	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	V1
Glyceryl Stearate (and) Ceteareth-12/20 (and) Cetearyl Alcohol (and) Cetyl Palmitate	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Cetearyl Alcohol	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Dicaprylyl Ether	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Cocoglycerides	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Cetearyl Isononanoate	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Glycerin (86 Gew.-%ig)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Extrakt nach Beispiel 1 bis 4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-
Tocopherol		0,5						
Allantoin			0,2					
Bisabolol				0,5				
Chitosan (Hydagen CMF)					10,0			
Desoxyribonucleinsäure <sup>1)</sup>						0,5		
Panthenol							0,5	
Wasser					Ad 100			



**Tabelle 9: Nachtcremerezepturen K8 bis K14**

(Alle Angaben in Gew.-% bezogen auf das kosmetische Mittel)

INCI Bezeichnung	K8	K9	K10	K11	K12	K13	K14	V2
Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0
Polyglyceryl-3 Diisostearate	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Cera Alba	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Zinc Stearate	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Cocoglycerides	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Cetaeryl Isononanoate	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Dicaprylyl Ether	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Magnesiumsulfate	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Glycerin (86 Gew.-%ig)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Extrakt nach Beispiel 1 bis 4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-
Tocopherol		0,5						
Allantoin			0,2					
Bisabolol				0,5				
Chitosan (Hydagen CMF)					10,0			
Desoxyribonucleinsäure <sup>1)</sup>						0,5		
Panthenol							0,5	
Wasser				Ad 100				

**Tabelle 10: W/O Bodylotion Rezepturen K15 bis K21**

(Alle Angaben in Gew.-% bezogen auf das kosmetische Mittel)

INCI-Bezeichnung	K15	K16	K17	K18	K19	K20	K21	V3
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Decyl Oleate	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Cetearyl Isononanoate	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Glycerin (86 Gew.-%ig)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
MgSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Extrakt nach Beispiel 1 bis 3	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	-
Tocopherol		0,5						
Allantoin			0,2					
Bisabolol				0,5				
Chitosan (Hydagen CMF)					10,0			
Desoxyribonucleinsäure <sup>1)</sup>						0,5		
Panthenol							0,5	
Wasser				Ad 100				

<sup>1)</sup> Desoxyribonucleinsäure: Molekulargewicht ca. 70000, Reinheit (bestimmt durch spektrophotometrische Messung der Absorption bei 260 nm sowie 280 nm): mindestens 1,7.

**Tabelle 11: Rezepturen**

(Alle Angaben in Gew.-% bezogen auf das kosmetische Mittel, Wasser, Konservierungsmittel addieren sich zu 100 Gew.-%)  
 Kosmetische Zubereitungen (Wasser, Konservierungsmittel ad 100 Gew.-%)

Zusammensetzung (INCI)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Texapon® NSO</b> Sodium Laureth Sulfate	-	-	-	-	-	-	38,0	38,0	25,0	-
<b>Texapon® SB 3</b> Disodium Laureth Sulfosuccinate	-	-	-	-	-	-	-	-	10,0	-
<b>Plantacare® 818</b> Coco Glucosides	-	-	-	-	-	-	7,0	7,0	6,0	-
<b>Plantacare® PS 10</b> Sodium Laureth Sulfate (and) Coco Glucosides	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16,0
<b>Dehyton® PK 45</b> Cocamidopropyl Betaine	-	-	-	-	-	-	-	-	10,0	-
<b>Dehyquart® A</b> Cetrimonium Chloride	2,0	2,0	2,0	2,0	4,0	4,0	-	-	-	-
<b>Dehyquart L® 80</b> Dicocoylmethylethoxymonium Methosulfate (and) Propylenglycol	1,2	1,2	1,2	1,2	0,6	0,6	-	-	-	-
<b>Eumulgin® B2</b> Ceteareth-20	0,8	0,8	-	0,8	-	1,0	-	-	-	-
<b>Eumulgin® VL 75</b> Lauryl Glucoside (and) Polyglyceryl-2 Polyhydroxystearate (and) Glycerin	-	-	0,8	-	0,8	-	-	-	-	-
<b>Lanette® O</b> Cetearyl Alcohol	2,5	2,5	2,5	2,5	3,0	2,5	-	-	-	-
<b>Cutina® GMS</b> Glyceryl Stearate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	-	-	-	-
<b>Cetiol® HE</b> PEG-7 Glyceryl Cocoate	1,0	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-
<b>Cetiol® PGL</b> Hexyldecanol (and) Hexyldecyl Laurate	-	1,0	-	-	1,0	-	-	-	-	-
<b>Cetiol® V</b> Decyl Oleate	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
<b>Eutanol® G</b> Octyldodecanol	-	-	1,0	-	-	1,0	-	-	-	-
<b>Nutrilan® Keratin W</b> Hydrolyzed Keratin	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-
<b>Lamesoft® LMG</b> Glyceryl Laurate (and) Potassium Cocoyl Hydrolyzed Collagen	-	-	-	-	-	-	3,0	2,0	4,0	-
<b>Euperlan® PK 3000 AM</b> Glycol Distearate (and) Laureth-4 (and) Cocamidopropyl Betaine	-	-	-	-	-	-	-	3,0	5,0	5,0
<b>Generol® 122 N</b> Soja Sterol	-	-	-	-	1,0	1,0	-	-	-	-
<b>Extrakt nach Beispiel 1-4</b>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Hydagen® CMF</b> Chitosan	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Copherol® 12250</b> Tocopherol Acetate	-	-	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-
<b>Arlypon® F</b> Laureth-2	-	-	-	-	-	-	3,0	3,0	1,0	-
<b>Sodium Chloride</b>	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-	1,5

(1-4) Haarspülung, (5-6) Haarkur, (7-8) Duschbad, (9) Duschgel, (10) Waschlotion

**Tabelle 11 (Fortsetzung)**  
**Kosmetische Zubereitungen - Fortsetzung**

Zusammensetzung (INCI)	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
<b>Texapon® NSO</b> Sodium Laureth Sulfate	20,0	20,0	12,4	-	25,0	11,0	-	-	-	-
<b>Texapon® K 14 S</b> Sodium Myreth Sulfate	-	-	-	-	-	-	-	-	11,0	23,0
<b>Texapon® SB 3</b> Disodium Laureth Sulfosuccinate	-	-	-	-	-	7,0	-	-	-	-
<b>Plantacare® 818</b> Coco Glucosides	5,0	5,0	4,0	-	-	-	-	-	6,0	4,0
<b>Plantacare® 2000</b> Decyl Glucoside	-	-	-	-	5,0	4,0	-	-	-	-
<b>Plantacare® PS 10</b> Sodium Laureth Sulfate (and) Coco Glucosides	-	-	-	40,0	-	-	16,0	17,0	-	-
<b>Dehyton® PK 45</b> Cocamidopropyl Betaine	20,0	20,0	-	-	8,0	-	-	-	-	7,0
<b>Eumulgin® B1</b> Ceteareth-12	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-
<b>Eumulgin® B2</b> Ceteareth-20	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
<b>Lameform® TGI</b> Polyglyceryl-3 Isostearate	-	-	-	4,0	-	-	-	-	-	-
<b>Dehymuls® PGPH</b> Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-	-
<b>Monomuls® 90-L 12</b> Glyceryl Laurate	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	1,0
<b>Cetiol® HE</b> PEG-7 Glyceryl Cocoate	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Eutanol® G</b> Octyldodecanol	-	-	-	3,0	-	-	-	-	-	-
<b>Nutrilan® Keratin W</b> Hydrolyzed Keratin	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	2,0
<b>Nutrilan® I</b> Hydrolyzed Collagen	1,0	-	-	-	-	2,0	-	2,0	-	-
<b>Lamesoft® LMG</b> Glyceryl Laurate (and) Potassium Cocoyl Hydrolyzed Collagen	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-
<b>Lamesoft® 156</b> Hydrogenated Tallow Glyceride (and) Potassium Cocoyl Hydrolyzed Collagen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,0
<b>Gluadin® WK</b> Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein	1,0	1,5	4,0	1,0	3,0	1,0	2,0	2,0	2,0	-
<b>Euperlan® PK 3000 AM</b> Glycol Distearate (and) Laureth-4 (and) Cocamidopropyl Betaine	5,0	3,0	4,0	-	-	-	-	3,0	3,0	-
<b>Panthenol</b>	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-	-
<b>Arlypon® F</b> Laureth-2	2,6	1,6	-	1,0	1,5	-	-	-	-	-
<b>Extrakt nach Beispiel 1-4</b>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Hydagen® CMF</b> Chitosan	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Sodium Chloride</b>	-	-	-	-	-	1,6	2,0	2,2	-	3,0
<b>Glycerin (86 Gew.-%ig)</b>	-	5,0	-	-	-	-	-	1,0	3,0	-

(11-14) Duschbad „Two-In-One“, (15-20) Shampoo

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Kosmetische Zubereitungen (Wasser, Konservierungsmittel ad 100 Gew.-%) - Fortsetzung 2

Zusammensetzung (INCI)	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
<b>Texapon® NSO</b> Sodium Laureth Sulfate	-	30,0	30,0	-	25,0	-	-	-	-	-
<b>Plantacare® 818</b> Coco Glucosides	-	10,0	-	-	20,0	-	-	-	-	-
<b>Plantacare® PS 10</b> Sodium Laureth Sulfate (and) Coco Glucosides	22,0	-	5,0	22,0	-	-	-	-	-	-
<b>Dehyton® PK 45</b> Cocamidopropyl Betaine	15,0	10,0	15,0	15,0	20,0	-	-	-	-	-
<b>Emulgade® SE</b> Glycerol Sterate (and) Ceteareth 12/20 (and) Cetearyl Alcohol (and) Cetyl Palmitate	-	-	-	-	-	5,0	5,0	4,0	-	-
<b>Eumulgin® B1</b> Ceteareth-12	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-
<b>Lameform® TGI</b> Polyglyceryl-3 Isostearate	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0	-
<b>Dehymuls® PGPH</b> Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0
<b>Monomuls® 90-O 18</b> Glycerol Oleate	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	-
<b>Cetiol® HE</b> PEG-7 Glycerol Cocoate	2,0	-	-	2,0	5,0	-	-	-	-	2,0
<b>Cetiol® OE</b> Dicaprylyl Ether	-	-	-	-	-	-	-	-	5,0	6,0
<b>Cetiol® PGL</b> Hexyldecanol (and) Hexyldecyl Laurate	-	-	-	-	-	-	-	3,0	10,0	9,0
<b>Cetiol® SN</b> Cetearyl Isononanoate	-	-	-	-	-	3,0	3,0	-	-	-
<b>Cetiol® V</b> Decyl Oleate	-	-	-	-	-	3,0	3,0	-	-	-
<b>Myritol® 318</b> Coco Caprylate Caprate	-	-	-	-	-	-	-	3,0	5,0	5,0
<b>Bees Wax</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	7,0	5,0
<b>Nutrilan® Elastin E20</b> Hydrolyzed Elastin	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-
<b>Nutrilan® I-50</b> Hydrolyzed Collagen	-	-	-	-	2,0	-	2,0	-	-	-
<b>Gluadin® AGP</b> Hydrolyzed Wheat Gluten	0,5	0,5	0,5	-	-	-	-	0,5	-	-
<b>Gluadin® WK</b> Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein	2,0	2,0	2,0	2,0	5,0	-	-	-	0,5	0,5
<b>Euperlan® PK 3000 AM</b> Glycol Distearate (and) Laureth-4 (and) Cocamidopropyl Betaine	5,0	-	-	5,0	-	-	-	-	-	-
<b>Ariypon® F</b> Laureth-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Extrakt nach Beispiel 1-4</b>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Hydagen® CMF</b> Chitosan	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Magnesium Sulfate Hepta Hydrate</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	1,0
<b>Glycerin (86 Gew.-%ig)</b>	-	-	-	-	-	3,0	3,0	5,0	5,0	3,0

(21-25) Schaumbad, (26) Softcreme, (27, 28) Feuchtigkeitsemulsion, (29, 30) Nachtcreme



## Patentansprüche

---

1. Kosmetische und/oder dermopharmazeutische Zubereitungen enthaltend native Proteine aus der Pflanze *Argania spinosa* als Pflegemittel für Haut und Haare.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie native Proteine enthalten, die erhalten werden aus einem Extrakt der Samenkern und/oder der entfetteten Samenkern von *Argania spinosa*.
3. Zubereitungen nach Anspruch 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie native Proteine enthalten, die erhalten werden durch wässrige Extraktion bei einem pH-Wert geringer oder gleich 12 und gegebenenfalls einer anschließenden Trocknung.
4. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Molekulargewicht der nativen Proteine größer 500.000 Da ist.
5. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Molekulargewicht der nativen Proteine im Bereich von 170.000 Da bis 250.000 ist.
6. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Molekulargewicht der nativen Proteine im Bereich von 10.000 Da bis 18.000 Da ist
7. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie native Proteine in Form eines Extraktes mit einem Aktivsubstanzgehalt im Bereich von 20 bis 85 Gew.-% - berechnet auf Trockengewicht - enthalten.
8. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie den native Proteine enthaltenden Extrakt in Mengen von 0,01 bis 25 Gew.-% berechnet bezogen auf die Zubereitung enthalten, mit der Maßgabe, dass sich die Mengenangaben mit Wasser und gegebenenfalls weiteren Hilfs- und Zusatzstoffen zu 100 Gew.-% addieren.
9. Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als Pflegemittel für Haut und/oder Haare.
10. Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als feuchtigkeitsregulierendes Feuchthaltemittel.
11. Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als Mittel zur Stärkung der Hautbarrierefunktionen.
12. Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als hautstraffendes und hautstabilisierendes Mittel.
13. Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als Sonnenschutzmittel, insbesondere gegen UVA-Strahlung und/oder gegen UVB-Strahlung.

14. Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* gegen Hautalterung.
15. Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als revitalisierendes und restrukturierendes Mittel für Haut und/oder Haare.
16. Verwendung von nativen Proteinen aus Extrakten der Pflanze *Argania spinosa* als Wirkstoffe zur Herstellung eines Mittels zur Steigerung der G6PDH-Aktivität im Stoffwechsel.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13886

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/78 A61K7/48 A61K7/06 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, PASCAL

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 756 183 A (FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE) 29 May 1998 (1998-05-29) page 5; claims --- -/--	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2002

Date of mailing of the international search report

25/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giacobbe, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/EP 01/13886

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ALAOUI K. ET AL: "Activité analgésique et anti-inflammatoire des saponines d'Argania spinosa"</p> <p>ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES ISSN: 0003-4509 CODEN: APFRAD, vol. 56, no. 5, 1998, pages 220-228, XP000995497</p> <p>Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, BP 6203, Rabat, Instituts, Agdal, Rabat, Morocco; Laboratoire de Chimie organique, Faculté de Pharmacie de Limoges, France; Département de Biologie, Faculté des Sciences de Casa I, Morocco; Laboratoire de Pharmacologie, page 220, column 2 page 221, column 1, paragraph 1 - paragraph 2 page 227, column 1, last paragraph - column 2, last paragraph</p> <p>---</p>	1-15
A	<p>FR 2 500 306 A (FAURE JEAN) 27 August 1982 (1982-08-27) claims</p> <p>---</p>	1-16
A	<p>FR 2 553 788 A (PF COSMETIQUE) 26 April 1985 (1985-04-26) claims</p> <p>---</p>	1-16
A	<p>FR 2 724 663 A (FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE) 22 March 1996 (1996-03-22) claims</p> <p>---</p>	1-16
A	<p>BERRADA Y. ET AL: "Mise en évidence expérimentale des effets antihypertenseurs et hypocholestérolémifiants de l'huile d'Argan, Argania sideroxylon"</p> <p>THERAPIE, vol. 55, no. 3, 2000, pages 375-378, XP000939171</p> <p>Département de pharmacologie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Morocco page 375, column 2, paragraph 1 page 376, column 1, paragraph 2</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-16



## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHAROUF Z. ET AL: "Triterpènes et sterols extraits de la poulpe d'Argania spinosa (L.), Sapotaceae"            PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE            ISSN: 0032-0994 CODEN: PLMPA9,            vol. 25, no. 2-3, 1991, pages 112-117,            XP000619575            Fac. sci., lab. chmie plantes, 1014 Rabat,            Morocco; Serv. commun, USTL Lille, 59650            Villeneuve d'Asq, France            page 113, line 1 - line 4</p>	1-16
A	<p>ALAOUI B F (REPRINT) ET AL: "Conservation study of the argan oil by thermogravimetry"            ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, ISSN:            0970-7077.,            vol. 13, no. 1, 2001, pages 144-150,            XP001062010            Univ Mohammed V, Fac Sci, Dept Chem, Lab            React Solid Gas Syst, Rabat, Morocco            abstract            page 144, paragraph 1</p>	1-16
A	<p>BELLAKHDAR J ET AL: "REPERTORY OF STANDARD HERBAL DRUGS IN THE MOROCCAN PHARMACOPOEA"            J ETHNOPHARMACOL,            vol. 35, no. 2, 1991, pages 123-143,            XP001068322            PHARM CHERCHEUR, RABAT MOROCCO            page 125, column 2, paragraph 2            page 139; examples D-674</p>	1-16
A	<p>SCHAR M P: "ARGAN OIL"            EURO COSMET,            vol. 5, 1999, pages 45-47, XP001062004            the whole document</p>	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/13886

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2756183	A	29-05-1998	FR	2756183 A1	29-05-1998
FR 2500306	A	27-08-1982	FR	2500306 A1	27-08-1982
FR 2553788	A	26-04-1985	FR	2553788 A1	26-04-1985
FR 2724663	A	22-03-1996	FR	2724663 A1	22-03-1996

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K35/78 A61K7/48 A61K7/06 A61P17/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, PASCAL

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 756 183 A (FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE) 29. Mai 1998 (1998-05-29) Seite 5; Ansprüche --- -/--	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. April 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Giacobbe, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>ALAQUI K. ET AL: "Activité analgésique et anti-inflammatoire des saponines d'Argania spinosa"</p> <p>ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES ISSN: 0003-4509 CODEN: APFRAD, Bd. 56, Nr. 5, 1998, Seiten 220-228, XP000995497</p> <p>Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, BP 6203, Rabat, Instituts, Agdal, Rabat, Morocco; Laboratoire de Chimie organique, Faculté de Pharmacie de Limoges, France; Département de Biologie, Faculté des Sciences de Casa I, Morocco; Laboratoire de Pharmacologie, Seite 220, Spalte 2 Seite 221, Spalte 1, Absatz 1 - Absatz 2 Seite 227, Spalte 1, letzter Absatz -Spalte 2, letzter Absatz</p> <p>---</p>	1-15
A	<p>FR 2 500 306 A (FAURE JEAN) 27. August 1982 (1982-08-27) Ansprüche</p> <p>---</p>	1-16
A	<p>FR 2 553 788 A (PF COSMETIQUE) 26. April 1985 (1985-04-26) Ansprüche</p> <p>---</p>	1-16
A	<p>FR 2 724 663 A (FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE) 22. März 1996 (1996-03-22) Ansprüche</p> <p>---</p>	1-16
A	<p>BERRADA Y. ET AL: "Mise en évidence expérimentale des effets antihypertenseurs et hypocholestérolémiantes de l'huile d'Argan, Argania sideroxylon"</p> <p>THERAPIE, Bd. 55, Nr. 3, 2000, Seiten 375-378, XP000939171</p> <p>Département de pharmacologie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Morocco Seite 375, Spalte 2, Absatz 1 Seite 376, Spalte 1, Absatz 2</p> <p>---</p>	1-16
A	<p>CHAROUF Z. ET AL: "Triterpènes et stéroïdes extraits de la pulpe d'Argania spinosa (L.), Sapotaceae"</p> <p>PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE ISSN: 0032-0994 CODEN: PLMPA9, Bd. 25, Nr. 2-3, 1991, Seiten 112-117, XP000619575</p> <p>Fac. sci., lab. chimie plantes, 1014 Rabat, Morocco; Serv. commun, USTL Lille, 59650 Villeneuve d'Ascq, France Seite 113, Zeile 1 - Zeile 4</p> <p>---</p>	1-16

-/--



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ALAQUI B F (REPRINT) ET AL: "Conservation study of the argan oil by thermogravimetry" ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, ISSN: 0970-7077., Bd. 13, Nr. 1, 2001, Seiten 144-150, XP001062010 Univ Mohammed V, Fac Sci, Dept Chem, Lab React Solid Gas Syst, Rabat, Morocco Zusammenfassung Seite 144, Absatz 1 ---	1-16
A	BELLAKHDAR J ET AL: "REPERTORY OF STANDARD HERBAL DRUGS IN THE MOROCCAN PHARMACOPOEA" J ETHNOPHARMACOL, Bd. 35, Nr. 2, 1991, Seiten 123-143, XP001068322 PHARM CHERCHEUR, RABAT MOROCCO Seite 125, Spalte 2, Absatz 2 Seite 139; Beispiele D-674 ---	1-16
A	SCHAR M P: "ARGAN OIL" EURO COSMET, Bd. 5, 1999, Seiten 45-47, XP001062004 das ganze Dokument -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

II      onales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/13886

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 2756183	A	29-05-1998	FR	2756183 A1	29-05-1998
FR 2500306	A	27-08-1982	FR	2500306 A1	27-08-1982
FR 2553788	A	26-04-1985	FR	2553788 A1	26-04-1985
FR 2724663	A	22-03-1996	FR	2724663 A1	22-03-1996

Cosmetic and/or dermopharmaceutical preparations containing native proteins from the plant *Argania spinosa*

---

5 **Field of the invention**

The invention is in the field of care substances and relates to preparations comprising native proteins from the plant *Argania spinosa*, and to the use of native proteins from the plant *Argania spinosa* as novel skin  
10 care and hair care agents.

**Prior art**

Cosmetic preparations are available to the consumer nowadays in a large number of combinations. In this  
15 connection, it is not only expected that these cosmetics demonstrate a certain care effect or overcome a certain deficiency, but demand is more and more often for products which have several properties simultaneously and thus exhibit an improved performance spectrum. Of  
20 particular interest are substances which both represent active ingredients which impart, for example, care, revitalizing properties which protect against aging phenomena for skin and/or hair, and also simultaneously have a positive influence on or at least do not impair  
25 the technical properties of the cosmetic product, such as storage stability, photo stability and ability to be formulated. In this connection, good skin compatibility and particularly the use of natural products is additionally requested by customers. In addition, it is  
30 desirable, by combining already known active ingredients, or by discovering new fields of use for classes of substances which are already known, to obtain significantly better products. However, a disadvantage often exists here that a combination of  
35 active ingredients is only obtained if different plant extracts are used simultaneously in varying quantitative ratios.

Extracts from plants and their ingredients are being used more and more often in cosmetics and pharmacy. Plant extracts have been used for many years in a very wide variety of cultures for medicinal and also even  
5 for cosmetic purposes. Often, only very specific individual effects for these plant extracts were known, and the field of use was very limited.

#### **Description of the invention**

10 The object of the present patent application was to provide cosmetic and/or dermatopharmaceutical preparations which permit a use in cosmetics or else pharmacy and, as well as care properties have primarily improved moisture-regulating and protecting properties for human  
15 skin and/or hair and at the same time exhibit a preventative and healing effect in cases of skin aging phenomena, can have a reactivating and revitalizing effect and can be used as protection against UV radiation.

20 A further object of the present patent application was to provide preparations which comprise active ingredients from renewable raw materials and at the same time can be used widely as care agents in  
25 cosmetics both in skin cosmetics and also in hair care.

The invention provides preparations which comprise native proteins from the plant *Argania spinosa* as care agents for skin and hair.

30 Surprisingly, it has been found that by using native proteins from the plant *Argania spinosa*, products are obtained which simultaneously have good care and protecting properties for skin and hair, and also have  
35 a high skin compatibility. The compositions obtained in this way are characterized by particularly good effects in skin cosmetics. As well as moisture-regulating and protecting effects, they also exhibit a preventative



and healing effect in cases of skin aging phenomena and a revitalizing and reactivating activity on skin and hair.

5 These multiple fields of use of the agents according to the invention from the renewable raw material of the plant *Argania spinosa* makes it very attractive for the market and for the consumer. The complex object of the invention was thus achieved through the use of native  
10 proteins from the plant *Argania spinosa*.

For the purposes of the invention, the term preparations is used synonymously with the term agents or care agents.

15 For the purposes of the present invention, the term plants is understood as meaning whole plants and also parts of plants (seeds, leaves, roots, flowers), and mixtures thereof.

20 *Argania spinosa*  
The extracts to be used according to the invention are obtained from plants of the Sapotaceae family, specifically from *Argania spinosa*. This plant is a tree  
25 reminiscent of the olive tree which is found predominantly in Morocco on the west side of the Atlas mountain range. On its knurled branches and thorny twigs, it forms berries of the size and shape of olives with one to two seeds. The oil from the seeds, which  
30 has a nut-like taste, is used inter alia as a food oil.

#### Proteins

For the purposes of the invention, **proteins** are understood as meaning those which can be isolated from the  
35 plant *Argania spinosa*. Proteins form the active enzymes in all cell nuclei and provide the reserve for the formation of new enzymes. For the reason, they are an important constituent of plants and are therefore found

in all parts of plants. Particular preference is given to the extraction of the seeds, in particular the defatted seeds. Accordingly, a particular embodiment of the invention is preparations which comprise native  
5 proteins which are obtained from an extract of the seeds, in particular of the defatted seeds, of *Argania spinosa*.

For the purposes of the invention, the preferred  
10 extraction of the defatted seeds is understood as meaning that preferably the residue - a type of cake - is extracted from the extraction to obtain oil from the seeds of *Argania spinosa*. This residue from the extraction for producing oil which is to be extracted  
15 in preference comprises 3 to 10% by weight of residual oil. The proteins according to the invention are removed from this residue as completely as possible from the oil which still remains. As well as proteins, further substances which are naturally occurring in the  
20 plants *Argania spinosa* can also be coextracted, which can be extracted under the same conditions.

In a further embodiment of the invention, the preparations according to the invention comprise native  
25 proteins which are obtained by aqueous extraction at a pH of less than or equal to 12, preferably between 3.5 and 6.5, in particular either between 5.5 and 6.5 or between 3.5 and 5.5 and optionally by subsequent drying, for example spray- or freeze-drying. The chosen  
30 pH range is dependent on the protein fraction to be isolated.

The native proteins which can be extracted from the plant *Argania spinosa*, in particular from the seeds of  
35 the plant, can have molecular weights between 10 000 Da and greater than 500 000 Da. Preferably, they can be divided into the following groups of molecular weight ranges. It is possible to extract native proteins with

a molecular weight greater than 500 000 Da, native proteins with a molecular weight in the range from 170 000 to 250 000 Da and native proteins with a molecular weight in the range from 10 000 to 18 000 Da.

5

Accordingly, further embodiments of the invention firstly relate to preparations which comprise native proteins whose molecular weight is greater than 500 000 Da, to preparations which comprise native  
10 proteins whose molecular weight is in the range from 170 000 Da to 250 000 Da, preferably in the range from 170 000 Da to 210 000 Da, and to preparations which comprise native proteins whose molecular weight is in the range from 10 000 to 18 000, preferably in the  
15 range from 13 000 to 16 000.

The proportion of native proteins, calculated on the basis of the dry weight of the extract, is between 20 and 60% by weight, in particular 35 to 55% by weight.  
20 Accordingly, a further particular embodiment of the invention is preparations which comprise native proteins in the form of an extract with an active substance content in the range from 20 to 85% by weight, in particular 35 to 55% by weight or 60 to 85%  
25 by weight, calculated on the basis of the dry weight, depending on the extraction method.

#### Extraction

The extracts to be used according to the invention are  
30 prepared by customary methods of extraction of plants or parts of plants. With regard to the suitable conventional extraction methods, such as maceration, remaceration, digestion, agitation maceration, fluidized-bed extraction, ultrasound extraction,  
35 countercurrent extraction, percolation, repercolation, evacolation (extraction under reduced pressure), diacolation and solid-liquid extraction under continuous reflux which is carried out in a Soxhlet

extractor, each of which is known to the person skilled in the art and any of which can be used in principle, reference may be made by way of example to **Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis**, (5<sup>th</sup> edition, Vol. 2, pp. 1026-1030, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1991). Starting material which may be used are fresh or dried plants or parts of plants, although usually the starting materials are plants and/or parts of plants which can be mechanically comminuted prior to extraction. In this connection, all comminution methods known to the person skilled in the art are suitable, mention being made by way of example to comminution using a device containing blades. Preference is given to extracting the residue from the oil production from the seeds of the plant.

Solvents which can be used for carrying out the extractions are preferably organic solvents, water or mixtures of organic solvents and water, in particular low molecular weight alcohols, esters, ethers, ketones or halogen-containing hydrocarbons with greater or lesser water contents (distilled or undistilled), preferably aqueous, alcoholic solutions with greater or lesser water contents. Particular preference is given to the extraction with water, methanol, ethanol, propanol, butanol and isomers thereof, propylene glycols, polyethylene glycols, and mixtures thereof. The extraction usually takes place at 20 to 100°C, preferably at 80 to 100°C, in particular at the boiling temperature of the solvents or solvent mixtures. In one possible embodiment, the extraction is carried out under an inert gas atmosphere to avoid oxidation of the ingredients of the extract. The extraction times are adjusted by the person skilled in the art depending on the starting material, the extraction method, the extraction temperature, the ratio of solvent to raw material, etc. After the extraction, the resulting crude extracts can optionally be subjected to further



customary steps, such as, for example, purification, concentration and/or decoloration. If desired, the extracts prepared in this way can, for example, be subjected to selective removal of individual undesired ingredients. The extraction can be carried out to any desired degree of extraction, but is usually carried out exhaustively.

The present invention encompasses the finding that the extraction conditions and also the yields of the end extracts can be chosen depending on the desired field of use.

The amount of plant extracts used in said preparations is governed by the concentration of the individual ingredients and by the type of applications of the extracts. The total amount of the plant extract comprising the native proteins which is present in the preparations according to the invention is usually 0.01 to 25% by weight, preferably 0.03 to 5% by weight, in particular 0.03 to 0.6% by weight, based on the preparations, with the proviso that the quantitative amounts add up to 100% by weight with water and optionally further auxiliaries and additives.

The total proportion of auxiliaries and additives may be 1 to 50% by weight, preferably 5 to 40% by weight, based on the end preparation of the cosmetic and/or dermatopharmaceutical preparations. The preparations can be prepared by customary cold or hot processes; preference is given to using the phase-inversion temperature method.

For the purposes of the invention, active substance refers to the proportion of substances and also auxiliaries and additives which are present in the agent, with the exception of the additionally added water.

The invention further provides for the use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* as care agents for the skin and/or the hair. This type of use includes both agents with a cosmetic effect and also with a dermatopharmaceutical effect.

Care agents:

For the purposes of the invention, care agents are understood as meaning care agents for skin and hair. These care agents include, inter alia, cleansing and restorative action for skin and hair.

Application can be topical or orally in the form of tablets, dragees, capsules, juices, solutions and granules.

The preparations according to the invention moreover exhibit an excellent skin care action coupled with simultaneously high skin compatibility. In addition, they exhibit good stability, in particular toward oxidative decomposition of the products. The preparations have a large number of cosmetic and dermatopharmaceutical effects. The invention therefore further provides for the use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa*

- as care agents for skin and/or hair;
- as moisture-regulating humectant;
- as agent for strengthening the skin barrier functions;
- as skin-smoothing and skin-stabilizing agent;
- as sunscreen, in particular against UVA radiation and/or against UVB radiation;
- as agent against skin aging;
- as revitalizing and restructuring agent for skin and/or hair;

➤ as active ingredients for the preparation of a composition for increasing the metabolic G6PDH activity.

- 5 For the purposes of the invention, the native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* act as moisture-regulating humectants. For the purposes of the invention, skin care agents are understood as including those which serve to regulate the moisture of the skin.
- 10 For the purposes of the invention, this corresponds to the definition of a moisturizer. There are substances or mixtures of substances which give cosmetic and/or dermatopharmaceutical preparations the property, following application and distribution on the surface of the
- 15 skin, of reducing the moisture release of the Stratum corneum (horny layer).

The humectants according to the invention comprise native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa*. Further humectants may, for example, be present in combination with the native proteins from the plant extract, such as:

- polyglycerol fatty acid esters based on fatty acids having 12-18 carbon atoms, e.g. tetraglyceryl mono-oleate, triglyceryl diisostearate;
- pyroglutamic acid or L-arginine pyroglutamate, L-lysine pyroglutamate;
- mixtures of amino acids, such as, for example, L-alanine, L-arginine, L-serine, L-threonine;
- propylene glycol
- acetamide
- polysaccharides or hyaluronic acid
- ricinous oil ethers and sorbitan esters as described in JP60149511 (Lion Corp)

Sunscreens or UV light protection factors

The native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* act as sunscreens for the purposes of the invention.

5

For the purposes of the invention, sunscreens or UV light protection factors are the terms used for light protection agents which are useful for protecting the human skin against harmful influence of direct and  
10 indirect solar radiation. The ultraviolet radiation from the sun which is responsible for tanning the skin is divided into the sections UV-C (wavelengths 200-280 nm), UV-B (280-315 nm) and UV-A (315-400 nm).

15 The pigmentation of normal skin under the influence of solar radiation, i.e. the formation of melanins, is brought about by UV-B and UV-A in different ways. Irradiation with UV-A rays ("long-wave UV") results in the darkening of the melanin bodies already present in  
20 the epidermis, without harmful influences being evident. This is different in the case of so-called "short-wave UV" (UV-B). This brings about the formation of so-called delayed pigment as a result of the new formation of melanin granules. However, before the  
25 (protecting) pigment is formed, the skin is subject to the effect of unfiltered radiation which, depending on the exposure time, can lead to the formation of skin redness (erythema), skin inflammations (sunburn) and even blisters.

30

The UV absorbers or light filters used, which thus convert the UV radiation into harmless heat, are native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa*, these can additionally be present in combination with  
35 further sunscreen or UV light protection factors.

These further UV light protection factors are, for example, organic substances (light protection filters)



which are liquid or crystalline at room temperature and which are able to absorb ultraviolet rays and give off the absorbed energy again in the form of longer-wavelength radiation, e.g. heat. UVB filters can be  
5 oil-soluble or water-soluble. Examples of oil-soluble substances are:

- 10 ➤ 3-benzylidenecamphor or 3-benzylidenenorcamphor and derivatives thereof, e.g. 3-(4-methylbenzylidene)-camphor, as described in **EP 0693471 B1**;
- 4-aminobenzoic acid derivatives, preferably 2-ethylhexyl 4-(dimethylamino)benzoate, 2-octyl 4-(dimethylamino)benzoate and amyl 4-(dimethylamino)benzoate;
- 15 ➤ esters of cinnamic acid, preferably 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate, propyl 4-methoxycinnamate, isoamyl 4-methoxycinnamate, 2-ethylhexyl 2-cyano-3,3-phenylcinnamate (octocrylene);
- esters of salicylic acid, preferably 2-ethylhexyl salicylate, 4-isopropylbenzyl salicylate, homomenthyl  
20 salicylate;
- derivatives of benzophenone, preferably 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenone, 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone;
- esters of benzalmalonic acid, preferably di-2-ethylhexyl 4-methoxybenzmalonate;  
25
- triazine derivatives, such as, for example, 2,4,6-trianilino(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazine and octyltriazone, as described in **EP 0818450 A1** or dioctylbutamidotriazone (Uvasorb<sup>®</sup>  
30 HEB);
- propane-1,3-diones, such as, for example, 1-(4-tert-butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propane-1,3-dione;
- ketotricyclo(5.2.1.0)decane derivatives, as described in **EP 0694521 B1**.

35

Suitable water-soluble substances are:

- 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid and the alkali metal, alkaline earth metal, ammonium, alkylammonium, alkanolammonium and glucammonium salts thereof;
- sulfonic acid derivatives of benzophenones, preferably 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulfonic acid and its salts;
- sulfonic acid derivatives of 3-benzylidenecamphor, such as, for example, 4-(2-oxo-3-bornylidenemethyl)-benzenesulfonic acid and 2-methyl-5-(2-oxo-3-bornylidene)sulfonic acid and salts thereof.

Suitable typical UV-A filters are, in particular, derivatives of benzoylmethane, such as, for example, 1-(4'-tert-butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propane-1,3-dione, 4-tert-butyl-4'-methoxydibenzoylmethane (Parsol 1789), 1-phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propane-1,3-dione, and enamine compounds, as described in **DE 19712033 A1** (BASF). The UV-A and UV-B filters can of course also be used in mixtures. As well as said soluble substances, insoluble light protection pigments, namely finely dispersed metal oxides or salts, are also suitable for this purpose. Examples of suitable metal oxides are, in particular, zinc oxide and titanium oxide and also oxides of iron, zirconium, silicon, manganese, aluminum and cerium, and mixtures thereof. Salts which may be used are silicates (talc), barium sulfate or zinc stearate. The oxides and salts are used in the form of the pigments for skin care and skin-protective emulsions and decorative cosmetics. The particles here should have an average diameter of less than 100 nm, preferably between 5 and 50 nm and in particular between 15 and 30 nm. They can have a spherical shape, but it is also possible to use particles which have an ellipsoidal shape or a shape deviating in some other way from the spherical form. The pigments can also be surface-treated, i.e. hydrophilicized or hydrophobized. Typical examples are coated titanium dioxides, such as, for example, titanium dioxide T 805 (Degussa)

- or Eusolex<sup>®</sup> T2000 (Merck). Suitable hydrophobic coating agents are here primarily silicones and, specifically in this case, trialkoxyoctylsilanes or dimethicones. In sunscreens, preference is given to using micro- or  
5 nanopigments. Preference is given to using micronized zinc oxide. Further suitable UV light protection filters are given in the review by P. Finkel in *SÖFW-Journal* 122, 543 (1996) and *Parf. Kosm.* 3, 11 (1999).
- 10 The native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* are effective, for the purposes of the invention, against the damage to fibroblasts and/or keratinocytes by UVA radiation and/or UVB radiation.
- 15 UVA rays penetrate into the dermis, where they lead to oxidative stress, which is demonstrated by a lipo- peroxidation of the cytoplasmic membranes. The lipo- peroxides are degraded to malondialdehyde (MDA), which will crosslink many biological molecules such as  
20 proteins and nucleic bases (enzyme inhibition or mutagenesis). The extracts of the plant *Argania spinosa* according to the invention significantly reduce the degree of MDA in human fibroblasts, which is induced by UVA rays and thus exhibit a high capacity for reducing  
25 harmful effects of oxidative stress on the skin.
- UVB rays trigger inflammation through activation of an enzyme, namely phospholipase A2 or PLA2. This inflammation (erythema, edema) is triggered by the removal of  
30 arachidonic acid from the phospholipids in the plasma membrane by the phospholipase. Arachidonic acid is the precursor of prostaglandins, which cause inflammation and cell membrane damage; the prostaglandins E2 (= PGE2) are formed by cyclooxygenase. The degree of  
35 release of the cytoplasmic enzyme LDH (lactate dehydrogenase) in human keratinocytes serves as a marker for cell damage.

The native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* according to the invention reduce the effect of UVB radiation on the number of keratinocytes and on the content of released LDH. Accordingly, the extracts have  
5 the ability to reduce the damage to some membranes caused by UVB radiation.

For the purposes of the invention, the native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* are  
10 effective against skin aging, in particular against every type of line formation and wrinkling. Another name for this type of care agent is also antiaging agent. The uses include a slowing of aging processes of the skin. The aging phenomena can have a very wide  
15 variety of causes. In particular, these aging phenomena can be based on apoptosis, caused by UV radiation or by damage to the skin induced by the destruction of proteins endogenous to the skin such as, for example, collagen or elastane.

20

For the purposes of the invention, the native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* are effective as protective and restorative care agents with revitalizing and reactivating activities for the  
25 skin and/or hair. This type of use of these care agents has a positive effect, for example against the negative effect of environmental pollution on skin and/or hair by reactivating the natural functions of skin and/or hair and making the skin and/or hair more resistant.  
30 The revitalizing and reactivating activity of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* counteracts apoptosis. The teaching according to the invention includes the finding that the native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* act as a  
35 skin-smoothing and skin-stabilizing agent.

For the purposes of the invention, apoptosis is understood as being the targeted cell death of certain



undesired or damaged cells. It is an active process of the cells (suicide on command). Apoptosis is started by an oxidative stress (UV radiation, inflammation), by a lack of growth factors or by toxic substances (pollutants, genotoxic substances etc.). During skin aging, a lack of growth factors in the skin may, for example, lead to induced apoptosis of the skin cells. In the cells affected by apoptosis, the specific enzyme endonuclease breaks down the nuclear DNA and locks the DNA fragments into the cytoplasm. For the purposes of the invention, growth factors are understood as meaning in principle all those which are endogenous to the body or introduced from outside which stimulate growth of skin and hair cells. These include, for example, hormones and chemical mediators or signal molecules. They are, for example, polypeptide growth factors or glycoprotein growth factors. Mention may be made here of the epidermal growth factor (EGF), which consists of 53 amino acids and thus represents a polypeptide growth factor, or fibrillin, which is one of the glycoproteins. Further growth factors are, for example, urogastron, laminin, follistatin and heregulin.

The native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* according to the invention can be used as active ingredients for the preparation [lacuna] the increase in the metabolic G6PDH activity since they increase, as has been demonstrated, the enzymatic activity of this enzyme important for the metabolism.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) catalyzes the first step of the oxidative branch of the pentose phosphate pathway. In this first step, glucose-6-phosphate is [lacuna] to 6-phosphono- $\delta$ -lactone under the action of NADP. This coenzyme is reduced during this oxidation to NADPH<sub>2</sub>. The reduced form of this coenzyme can catalyze many enzymatic reactions, such as, for example, recycling of glutathione or lipid

synthesis. Furthermore, the pentose phosphate pathway produces an essential component for the breakdown of the DNA, the deoxyribose. Reduced glutathione protects many enzymes with the "SH" group and thus promotes the ability of the cell to survive against oxidative stress such as, for example, UV radiation. For said reasons, G6PDH is a very important enzyme for the regeneration of the skin, for the synthesis of essential substances and for the protection of the cells against oxidative stress.

The use of the extracts according to the invention as protecting and restorative care agent is in principle possible for all preparations which are used for the prevention against damage or in cases of damage to the skin and/or hair and thus in skin care and hair care. Another use in this field is the application in cases of sensitive skin damaged by allergy or other causes. The damage to the skin can have a very wide variety of causes.

The preparations according to the invention can be used for the preparation of cosmetic and/or dermatopharmaceutical preparations, such as, for example, hair shampoos, hair lotions, foam baths, shower preparations, creams, gels, lotions, alcoholic and aqueous/alcoholic solutions, emulsions, wax/fat compositions, stick preparations, powders or ointments. Furthermore, the preparations according to the invention can, for oral application, also be incorporated into tablets, dragees, capsules, juices, solutions and granules.

These preparations can also comprise, as further auxiliaries and additives, mild surfactants, oily bodies, emulsifiers, pearlescent waxes, bodying agents, thickeners, superfatting agents, stabilizers, polymers, silicone compounds, fats, waxes, lecithins, phospholipids, biogenic active ingredients, UV light

protection factors, antioxidants, deodorants, anti-perspirants, antidandruff agents, film formers, swelling agents, insect repellents, self-tanning agents, tyrosine inhibitors (depigmentation agents),  
5 hydrotropes, solubilizers, preservatives, perfume oils, dyes and the like.

#### Surfactants

Surface-active substances which may be present are  
10 anionic, nonionic, cationic and/or amphoteric or amphoteric surfactants, the content of which in the compositions is usually about 1 to 70% by weight, preferably 5 to 50% by weight and in particular 10 to 30% by weight. Typical examples of anionic surfactants  
15 are soaps, alkylbenzenesulfonates, alkanesulfonates, olefin sulfonates, alkyl ether sulfonates, glycerol ether sulfonates,  $\alpha$ -methyl ester sulfonates, sulfo fatty acids, alkyl sulfates, fatty alcohol ether sulfates, glycerol ether sulfates, fatty acid ether  
20 sulfates, hydroxy mixed ether sulfates, monoglyceride (ether) sulfates, fatty acid amide (ether) sulfates, mono- and dialkyl sulfosuccinates, mono- and dialkyl sulfosuccinamates, sulfotriglycerides, amide soaps, ether carboxylic acids and salts thereof, fatty acid  
25 isethionates, fatty acid sarcosinates, fatty acid taurides, N-acylamino acids, such as, for example, acyl lactylates, acyl tartrates, acyl glutamates and acyl aspartates, alkyl oligoglucoside sulfates, protein fatty acid condensates (in particular wheat-based  
30 vegetable products) and alkyl (ether) phosphates. If the anionic surfactants contain polyglycol ether chains, these may have a conventional homolog distribution, but preferably have a narrowed homolog distribution. Typical examples of nonionic surfactants  
35 are fatty alcohol polyglycol ethers, alkylphenol polyglycol ethers, fatty acid polyglycol esters, fatty acid amide polyglycol ethers, fatty amine polyglycol ethers, alkoxylated triglycerides, mixed ethers or

mixed formals, optionally partially oxidized alk(en)yl oligoglycosides or glucuronic acid derivatives, fatty acid N-alkylglucamides, protein hydrolysates (in particular wheat-based vegetable products), polyol

5 fatty acid esters, sugar esters, sorbitan esters, polysorbates and amine oxides. If the nonionic surfactants contain polyglycol ether chains, these may have a conventional homolog distribution, but preferably have a narrowed homolog distribution.

10 Typical examples of cationic surfactants are quaternary ammonium compounds, such as, for example, dimethyldistearylammonium chloride, and ester quats, in particular quaternized fatty acid trialkanolamine ester salts. Typical examples of amphoteric or zwitterionic

15 surfactants are alkylbetaines, alkylamidobetaines, aminopropionates, aminoglycinates, imidazoliniumbetaines and sulfobetaines. Said surfactants are exclusively known compounds. With regard to structure and preparation of these substances, reference may be

20 made to relevant review works, for example, J. Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products", Springer Verlag, Berlin, 1987, pp. 54-124 or J. Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive", [catalysts, surfactants and mineral oil additives]

25 Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, pp. 123-217. Typical examples of particularly suitable mild, i.e. particularly skin-compatible surfactants are fatty alcohol polyglycol ether sulfates, monoglyceride sulfates, mono- and/or dialkyl sulfosuccinates, fatty

30 acid isethionates, fatty acid sarcosinates, fatty acid taurides, fatty acid glutamates,  $\alpha$ -olefinsulfonates, ether carboxylic acids, alkyl oligoglucosides, fatty acid glucamides, alkylamidobetaines, amphotoacetals and/or protein fatty acid condensates, the latter

35 preferably based on wheat proteins.

Oily bodies

Suitable oily bodies are, for example, Guerbet alcohols based on fatty alcohols having 6 to 18, preferably 8 to 10, carbon atoms, esters of linear C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-fatty acids with linear or branched C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-fatty alcohols or esters of branched C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-carboxylic acids with linear or branched C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-fatty alcohols, such as, for example, myristyl myristate, myristyl palmitate, myristyl stearate, myristyl isostearate, myristyl oleate, myristyl behenate, myristyl erucate, cetyl myristate, cetyl palmitate, cetyl stearate, cetyl isostearate, cetyl oleate, cetyl behenate, cetyl erucate, stearyl myristate, stearyl palmitate, stearyl stearate, stearyl isostearate, stearyl oleate, stearyl behenate, stearyl erucate, isostearyl myristate, isostearyl palmitate, isostearyl stearate, isostearyl isostearate, isostearyl oleate, isostearyl behenate, isostearyl oleate, oleyl myristate, oleyl palmitate, oleyl stearate, oleyl isostearate, oleyl oleate, oleyl behenate, oleyl erucate, behenyl myristate, behenyl palmitate, behenyl stearate, behenyl isostearate, behenyl oleate, behenyl behenate, behenyl erucate, erucyl myristate, erucyl palmitate, erucyl stearate, erucyl isostearate, erucyl oleate, erucyl behenate and erucyl erucate. Also suitable are esters of linear C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-fatty acids with branched alcohols, in particular 2-ethylhexanol, esters of C<sub>18</sub>-C<sub>38</sub>-alkylhydroxycarboxylic acids with linear or branched C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-fatty alcohols (cf. DE 19756377 A1), in particular dioctyl malates, esters of linear and/or branched fatty acids with polyhydric alcohols (such as, for example, propylene glycol, dimerdiol or trimertriol) and/or Guerbet alcohols, triglycerides based on C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-fatty acids, liquid mono-/di-/triglyceride mixtures based on C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-fatty acids, esters of C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-fatty alcohols and/or Guerbet alcohols with aromatic carboxylic acids, in particular benzoic acid, esters of C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-dicarboxylic acids with linear or branched alcohols having 1 to 22 carbon atoms or



polyols having 2 to 10 carbon atoms and 2 to 6 hydroxyl groups, vegetable oils, branched primary alcohols, substituted cyclohexanes, linear and branched C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-fatty alcohol carbonates, such as, for example, 5 dicaprylyl carbonates (Cetiol® CC), Guerbet carbonates based on fatty alcohols having 6 to 18, preferably 8 to 10, carbon atoms, esters of benzoic acid with linear and/or branched C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-alcohols (e.g. Finsolv® TN), linear or branched, symmetrical or unsymmetrical 10 dialkyl ethers having 6 to 22 carbon atoms per alkyl group, such as, for example, dicaprylyl ether (Cetiol® OE), ring-opening products of epoxidized fatty acid esters with polyols, silicone oils (cyclomethicones, silicon methicone types, inter alia) and/or aliphatic 15 or naphthenic hydrocarbons, such as, for example, such as squalane, squalene or dialkylcyclohexanes.

#### Emulsifiers

Suitable emulsifiers are, for example, nonionogenic 20 surfactants from at least one of the following groups:

- addition products of from 2 to 30 mol of ethylene oxide and/or 0 to 5 mol of propylene oxide onto linear fatty alcohols having 8 to 22 carbon atoms, 25 onto fatty acids having 12 to 22 carbon atoms, onto alkylphenols having 8 to 15 carbon atoms in the alkyl group, and onto alkylamines having 8 to 22 carbon atoms in the alkyl radical;
- alkyl and/or alkenyl oligoglycosides having 8 to 22 30 carbon atoms in the alk(en)yl radical and the ethoxylated analogs thereof;
- addition products of from 1 to 15 mol of ethylene oxide to castor oil and/or hydrogenated castor oil;
- addition products of from 15 to 60 mol of ethylene 35 oxide to castor oil and/or hydrogenated castor oil;
- partial esters of glycerol and/or sorbitan with unsaturated, linear or saturated, branched fatty acids having 12 to 22 carbon atoms and/or hydroxy-

- carboxylic acids having 3 to 18 carbon atoms, and the adducts thereof with 1 to 30 mol of ethylene oxide;
- partial esters of polyglycerol (average degree of self-condensation 2 to 8), polyethylene glycol (molecular weight 400 to 5 000), trimethylolpropane, pentaerythritol, sugar alcohols (e.g. sorbitol), alkyl glucosides (e.g. methyl glucoside, butyl glucoside, lauryl glucoside), and polyglucosides (e.g. cellulose) with saturated and/or unsaturated, linear or branched fatty acids having 12 to 22 carbon atoms and/or hydroxycarboxylic acids having 3 to 18 carbon atoms, and the adducts thereof with 1 to 30 mol of ethylene oxide;
  - mixed esters of pentaerythritol, fatty acids, citric acid and fatty alcohol as in **German Patent 1165574** and/or mixed esters of fatty acids having 6 to 22 carbon atoms, methylglucose and polyols, preferably glycerol or polyglycerol,
  - mono-, di- and trialkyl phosphates, and mono-, di- and/or tri-PEG alkyl phosphates and salts thereof;
  - wool wax alcohols;
  - polysiloxane-polyalkyl-polyether copolymers and corresponding derivatives;
  - block copolymers, e.g. polyethylene glycol-30 dipolyhydroxystearates;
  - polymer emulsifiers, e.g. Pemulen grades (TR-1, TR-2) from Goodrich;
  - polyalkylene glycols, and
  - glycerol carbonate.

30

The addition products of ethylene oxide and/or of propylene oxide onto fatty alcohols, fatty acids, alkylphenols or onto castor oil are known, commercially available products. These are homolog mixtures whose average degree of alkoxylation corresponds to the ratio of the amounts of ethylene oxide and/or propylene oxide and substrate with which the addition reaction is carried out. C<sub>12/18</sub>-fatty acid mono- and diesters of

35

addition products of ethylene oxide onto glycerol are known from **German Patent 2024051** as refatting agents for cosmetic preparations.

5 Alkyl and/or alkenyl oligoglycosides, their preparation and their use are known from the prior art. They are prepared, in particular, by reacting glucose or oligo-  
saccharides with primary alcohols having 8 to 18 carbon  
atoms. With regard to the glycoside radical, both  
10 monoglycosides, in which a cyclic sugar radical is glycosidically bonded to the fatty alcohol, and also oligomeric glycosides having a degree of oligomerization of up to, preferably, about 8, are suitable. The degree of oligomerization here is a statistical average  
15 value which is based on a homolog distribution customary for such technical-grade products.

Typical examples of suitable partial glycerides are hydroxystearic acid monoglyceride, hydroxystearic acid  
20 diglyceride, isostearic acid monoglyceride, isostearic acid diglyceride, oleic acid monoglyceride, oleic acid diglyceride, ricinoleic acid monoglyceride, ricinoleic acid diglyceride, linoleic acid monoglyceride, linoleic acid diglyceride, linolenic acid monoglyceride, lino-  
25 lenic acid diglyceride, erucic acid monoglyceride, erucic acid diglyceride, tartaric acid monoglyceride, tartaric acid diglyceride, citric acid monoglyceride, citric acid diglyceride, malic acid monoglyceride, malic acid diglyceride, and the technical-grade mix-  
30 tures thereof which may also comprise small amounts of triglyceride as a minor product of the preparation process. Likewise suitable are addition products of 1 to 30 mol, preferably 5 to 10 mol, of ethylene oxide to said partial glycerides.

35

Suitable sorbitan esters are sorbitan monoisostearate, sorbitan sesquiisostearate, sorbitan diisostearate, sorbitan triisostearate, sorbitan monooleate, sorbitan

sesquioleate, sorbitan dioleate, sorbitan trioleate, sorbitan monoerucate, sorbitan sesquierucate, sorbitan dierucate, sorbitan trierucate, sorbitan monoricinoleate, sorbitan sesquiricinoleate, sorbitan diricinoleate, sorbitan triricinoleate, sorbitan monohydroxystearate, sorbitan sesquihydroxystearate, sorbitan dihydroxystearate, sorbitan trihydroxystearate, sorbitan monotartrate, sorbitan sesquitartrate, sorbitan ditartrate, sorbitan tritartrate, sorbitan monocitrate, sorbitan sesquicitrate, sorbitan dicitrate, sorbitan tricitrate, sorbitan monomaleate, sorbitan sesquimaleate, sorbitan dimaleate, sorbitan trimaleate, and technical-grade mixtures thereof. Likewise suitable are addition products of 1 to 30 mol, preferably 5 to 10 mol, of ethylene oxide to said sorbitan esters.

Typical examples of suitable polyglycerol esters are polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate (Dehymuls<sup>®</sup> PGPH), polyglycerol-3 diisostearate (Lameform<sup>®</sup> TGI), polyglyceryl-4 isostearate (Isolan<sup>®</sup> GI 34); polyglyceryl-3 oleate, diisostearyl polyglyceryl-3 diisostearate (Isolan<sup>®</sup> PDI), polyglyceryl-3 methylglucose distearate (Tego Care<sup>®</sup> 450), polyglyceryl-3 beeswax (Cera Bellina<sup>®</sup>), polyglyceryl-4 caprate (Polyglycerol Caprate T2010/90), polyglyceryl-3 cetyl ether (Chimexane<sup>®</sup> NL), polyglyceryl-3 distearate (Cremophor<sup>®</sup> GS 32) and polyglyceryl polyricinoleate (Admul<sup>®</sup> WOL 1403), polyglyceryl dimerate isostearate, and mixtures thereof. Examples of further suitable polyol esters are the mono-, di- and triesters, optionally reacted with 1 to 30 mol of ethylene oxide, of trimethylolpropane or pentaerythritol with lauric acid, coconut fatty acid, tallow fatty acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, behenic acid and the like.

35

Furthermore, zwitterionic surfactants can be used as emulsifiers. The term "zwitterionic surfactants" refers to those surface-active compounds which carry at least

one quaternary ammonium group and at least one carboxylate and one sulfonate group in the molecule. Particularly suitable zwitterionic surfactants are the betaines, such as N-alkyl-N,N-dimethylammonium glycinate, 5  
ates, for example cocoalkyldimethylammonium glycinate, N-acylaminoethyl-N,N-dimethylammonium glycinate, for example cocoacylaminoethyl-N,N-dimethylammonium glycinate, and 2-alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazolines having in each case 8 to 18 carbon atoms in the alkyl  
10 or acyl group, and cocoacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethyl glycinate. Particular preference is given to the fatty acid amide derivative known under the CTFA name *Cocamidopropyl Betaine*. Likewise suitable emulsifiers are ampholytic surfactants. The term "ampholytic  
15 surfactants" means those surface-active compounds which, apart from a C<sub>8/18</sub>-alkyl or -acyl group in the molecule, contain at least one free amino group and at least one -COOH or -SO<sub>3</sub>H group and are capable of forming internal salts. Examples of suitable ampholytic  
20 surfactants are N-alkylglycines, N-alkylpropionic acids, N-alkylaminobutyric acids, N-alkyliminodipropionic acids, N-hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycines, N-alkyltaurines, N-alkylsarcosines, 2-alkylaminopropionic acids and alkylaminoacetic acids having in each case  
25 about 8 to 18 carbon atoms in the alkyl group. Particularly preferred ampholytic surfactants are N-cocoalkyl aminopropionate, cocoacylaminoethyl aminopropionate and C<sub>12/18</sub>-acylsarcosine. Finally, cationic surfactants are also suitable emulsifiers, those of the  
30 ester quat type, preferably methyl-quaternized difatty acid triethanolamine ester salts, being particularly preferred.

#### Fats and waxes

35 Typical examples of fats are glycerides, i.e. solid or liquid vegetable or animal products which consist essentially of mixed glycerol esters of higher fatty acids, suitable waxes are inter alia natural waxes,



such as, for example, candelilla wax, carnauba wax, japan wax, esparto grass wax, cork wax, guaruma wax, rice germ oil wax, sugarcane wax, ouricury wax, montan wax, beeswax, shellac wax, spermaceti, lanolin (wool wax), uropygial grease, ceresin, ozokerite (earth wax), petrolatum, paraffin waxes, microcrystalline waxes; chemically modified waxes (hard waxes), such as, for example, montan ester waxes, sasol waxes, hydrogenated jojoba waxes, and synthetic waxes, such as, for example, polyalkylene waxes and polyethylene glycol waxes. In addition to the fats, suitable additives are also fat-like substances, such as lecithins and phospholipids. The term lecithins is understood by the person skilled in the art as meaning those glycerophospholipids which form from fatty acids, glycerol, phosphoric acid and choline by esterification. Lecithins are thus frequently also [lacuna] as phosphatidylcholines (PC). Examples of natural lecithins which may be mentioned are the cephalins, which are also referred to as phosphatidic acids and represent derivatives of 1,2-diacyl-sn-glycerol-3-phosphoric acids. By contrast, phospholipids are usually understood as meaning mono- and, preferably, diesters of phosphoric acid with glycerol (glycerophosphates), which are generally considered to be fats. In addition, sphingosines and sphingolipids are also suitable.

#### Pearlescent waxes

Examples of suitable pearlescent waxes are: alkylene glycol esters, specifically ethylene glycol distearate; fatty acid alkanolamides, specifically coconut fatty acid diethanolamide; partial glycerides, specifically stearic acid monoglyceride; esters of polybasic, optionally hydroxy-substituted carboxylic acids with fatty alcohols having 6 to 22 carbon atoms, specifically long-chain esters of tartaric acid; fatty substances, such as, for example, fatty alcohols, fatty

ketones, fatty aldehydes, fatty ethers and fatty carbonates, which have a total of at least 24 carbon atoms, specifically laurone and distearyl ether; fatty acids, such as stearic acid, hydroxystearic acid or behenic acid, ring-opening products of olefin epoxides having 12 to 22 carbon atoms with fatty alcohols having 12 to 22 carbon atoms and/or polyols having 2 to 15 carbon atoms and 2 to 10 hydroxyl groups, and mixtures thereof.

10

#### Bodying agents and thickeners

Suitable bodying agents are primarily fatty alcohols or hydroxy fatty alcohols having 12 to 22, and preferably 16 to 18, carbon atoms, and also partial glycerides, fatty acids or hydroxy fatty acids. Preference is given to a combination of these substances with alkyl oligoglucosides and/or fatty acid N-methylglucamides of identical chain length and/or polyglycerol poly-12-hydroxystearates. Suitable thickeners are, for example, Aerosil grades (hydrophilic silicas), polysaccharides, in particular xanthan gum, guar gum, agar agar, alginates and Tyloses, carboxymethylcellulose and hydroxyethylcellulose, and also relatively high molecular weight polyethylene glycol mono- and diesters of fatty acids, polyacrylates (e.g. Carbopols<sup>®</sup> and Pemulen grades from Goodrich; Synthalens<sup>®</sup> from Sigma; Keltrol grades from Kelco; Sepigel grades from Seppic; Salcare grades from Allied Colloids), polyacrylamides, polymers, polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone, surfactants, such as, for example, ethoxylated fatty acid glycerides, esters of fatty acids with polyols such as, for example, pentaerythritol or trimethylolpropane, fatty alcohol ethoxylates having a narrowed homolog distribution or alkyl oligoglucosides, and electrolytes such as sodium chloride and ammonium chloride.

Superfatting agents

Superfatting agents which can be used are substances such as, for example, lanolin and lecithin, and polyethoxylated or acylated lanolin and lecithin derivatives, polyol fatty acid esters, monoglycerides and fatty acid alkanolamides, the latter also serving as foam stabilizers.

Stabilizers

Stabilizers which can be used are metal salts of fatty acids, such as, for example, magnesium, aluminum and/or zinc stearate or ricinoleate.

Polymers

Suitable cationic polymers are, for example, cationic cellulose derivatives, such as, for example, a quaternized hydroxyethylcellulose obtainable under the name Polymer JR 400<sup>®</sup> from Amerchol, cationic starch, copolymers of diallylammonium salts and acrylamides, quaternized vinylpyrrolidone-vinylimidazole polymers, such as, for example, Luviquat<sup>®</sup> (BASF), condensation products of polyglycols and amines, quaternized collagen polypeptides, such as, for example, lauryldimonium hydroxypropyl hydrolyzed collagen (Lamequat<sup>®</sup> L/Grünau), quaternized wheat polypeptides, polyethyleneimine, cationic silicone polymers, such as, for example, amodimethicones, copolymers of adipic acid and dimethylaminohydroxypropyldiethylenetriamine (Cartaretins<sup>®</sup>/Sandoz), copolymers of acrylic acid with dimethyldiallylammonium chloride (Merquat<sup>®</sup> 550/Chemviron), polyaminopolyamides, as described, for example, in FR 2252840 A, and crosslinked water-soluble polymers thereof, cationic chitin derivatives, such as, for example, quaternized chitosan, optionally in microcrystalline dispersion, condensation products from dihaloalkyls, such as, for example, dibromobutane with bisdialkylamines, such as, for example, bis-dimethylamino-1,3-propane, cationic guar gum, such as, for

example, Jaguar<sup>®</sup> CBS, Jaguar<sup>®</sup> C-17, Jaguar<sup>®</sup> C-16 from Celanese, quaternized ammonium salt polymers, such as, for example, Mirapol<sup>®</sup> A-15, Mirapol<sup>®</sup> AD-1, Mirapol<sup>®</sup> AZ-1 from Miranol.

5 Suitable anionic, zwitterionic, amphoteric and nonionic polymers are, for example, vinyl acetate-crotonic acid copolymers, vinylpyrrolidone-vinyl acrylate copolymers, vinyl acetate-butyl maleate-isobornyl acrylate copoly-  
10 mers, methyl vinyl ether-maleic anhydride copolymers and esters thereof, uncrosslinked polyacrylic acids and polyacrylic acids crosslinked with polyols, acrylamido-propyltrimethylammonium chloride-acrylate copolymers, octylacrylamide-methyl methacrylate-tert-butylaminoethyl  
15 methacrylate-2-hydroxypropyl methacrylate copolymers, polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymers, vinylpyrrolidone-dimethylaminoethyl methacrylate-vinylcaprolactam terpolymers, and optionally derivatized cellulose ethers and silicones. Further  
20 suitable polymers and thickeners are listed in **Cosm. Toil. 108, 95 (1993)**.

#### Silicone compounds

Suitable silicone compounds are, for example, dimethyl-  
25 polysiloxanes, methylphenylpolysiloxanes, cyclic silicones, and amino-, fatty-acid-, alcohol-, polyether-, epoxy-, fluorine-, glycoside- and/or alkyl-modified silicone compounds, which can either be liquid or in resin form at room temperature. Also suitable are  
30 simethicones, which are mixtures of dimethicones having an average chain length of from 200 to 300 dimethylsiloxane units and hydrogenated silicates. A detailed review of suitable volatile silicones can additionally be found in Todd et al., **Cosm. Toil. 91, 27 (1976)**.

35

#### Antioxidants

As well as said groups of primary light protection substances, it is also possible to use secondary light

protection agents of the antioxidant type which interrupt the photochemical reaction chain which is triggered when UV radiation penetrates into the skin. Typical examples thereof are amino acids (e.g. glycine, histidine, tyrosine, tryptophan) and derivatives thereof, imidazoles (e.g. urocanic acid) and derivatives thereof, peptides, such as D,L-carnosine, D-carnosine, L-carnosine and derivatives thereof (e.g. anserine), carotenoids, carotenes (e.g.  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene) and derivatives thereof, chlorogenic acid and derivatives thereof, lipoic acid and derivatives thereof (e.g. dihydrolipoic acid), aurothioglucose, propylthiouracil and other thiols (e.g. thioredoxin, glutathione, cysteine, cystine, cystamine and the glycosyl, N-acetyl, methyl, ethyl, propyl, amyl, butyl and lauryl, palmitoyl, oleyl,  $\gamma$ -linoleyl, cholesteryl and glyceryl esters thereof) and salts thereof, dilauryl thiodipropionate, distearyl thiodipropionate, thiodipropionic acid and derivatives thereof (esters, ethers, peptides, lipids, nucleotides, nucleosides and salts), and sulfoximine compounds (e.g. buthionine sulfoximines, homocysteine sulfoximine, buthionine sulfones, penta-, hexa-, heptathionine sulfoximine) in very low tolerated doses (e.g. pmol to  $\mu$ mol/kg), and also (metal) chelating agents (e.g.  $\alpha$ -hydroxy fatty acids, palmitic acid, phytic acid, lactoferrin),  $\alpha$ -hydroxy acids (e.g. citric acid, lactic acid, malic acid), humic acid, bile acid, bile extracts, bilirubin, biliverdin, EDTA, EGTA and derivatives thereof, unsaturated fatty acids and derivatives thereof (e.g.  $\gamma$ -linolenic acid, linoleic acid, oleic acid), folic acid and derivatives thereof, ubiquinone and ubiquinol and derivatives thereof, vitamin C and derivatives (e.g. ascorbyl palmitate, Mg ascorbyl phosphate, ascorbyl acetate), tocopherols and derivatives (e.g. vitamin E acetate), vitamin A and derivatives (vitamin A palmitate), and coniferyl benzoate of gum benzoin, rutic acid and derivatives thereof,  $\alpha$ -glycosylrutin,



ferulic acid, furfurylidene-glucitol, carnosine, butyl-hydroxytoluene, butylhydroxyanisole, nordihydroguaiacic acid, nordihydroguaiaretic acid, trihydroxybutyrophenone, uric acid and derivatives thereof, mannose and  
5 derivatives thereof, superoxide dismutase, zinc and derivatives thereof (e.g. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>) selenium and derivatives thereof (e.g. selenomethionine), stilbenes and derivatives thereof (e.g. stilbene oxide, trans-stilbene oxide) and the derivatives (salts, esters,  
10 ethers, sugars, nucleotides, nucleosides, peptides and lipids) of said active ingredients which are suitable according to the invention.

#### Biogenic active ingredients

15 Within the scope of the invention, biogenic active ingredients are additionally understood as meaning those which do not arise from the plant *Argania spinosa*, such as, for example, tocopherol acetate, tocopherol palmitate, ascorbic acid, (deoxy)ribonucleic  
20 acid and fragmentation products thereof, retinol, bisabolol, allantoin, phytantriol, panthenol, AHA acids, amino acids, ceramides, pseudoceramides, essential oils, further plant extracts and additional vitamin complexes.

25

#### Deodorants and antimicrobial agents

Cosmetic deodorants counteract, mask or remove body odors. Body odors arise as a result of the effect of skin bacteria on apocrine perspiration, with the  
30 formation of degradation products which have an unpleasant odor. Accordingly, deodorants comprise active ingredients which act as antimicrobial agents, enzyme inhibitors, odor absorbers or odor masking agents. Suitable antimicrobial agents are, in principle, all  
35 substances effective against gram-positive bacteria, such as, for example, 4-hydroxybenzoic acid and its salts and esters, N-(4-chlorophenyl)-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea, 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether

(triclosan); 4-chloro-3,5-dimethylphenol, 2,2'-methylenebis(6-bromo-4-chlorophenol), 3-methyl-4-(1-methylethyl)phenol, 2-benzyl-4-chlorophenol, 3-(4-chlorophenoxy)-1,2-propanediol, 3-iodo-2-propynyl butylcarbamate, chlorohexidine; 3,4,4'-trichlorocarbanilide (TTC), antibacterial fragrances, thymol, thyme oil, eugenol, oil of cloves, menthol, mint oil, farnesol, phenoxyethanol, glycerol monocaprate, glycerol monocaprylate, glycerol monolaurate (GML), diglycerol monocaprate (DMC), salicylic acid N-alkylamides, such as, for example, n-octylsalicylamide or n-decylsalicylamide.

Suitable enzyme inhibitors are, for example, esterase inhibitors. These are preferably trialkyl citrates, such as trimethyl citrate, tripropyl citrate, triisopropyl citrate, tributyl citrate and, in particular, triethyl citrate (Hydagen<sup>®</sup> CAT). The substances inhibit enzyme activity, thereby reducing the formation of odor. Other substances which are suitable esterase inhibitors are sterol sulfates or phosphates, such as, for example, lanosterol, cholesterol, campesterol, stigmasterol and sitosterol sulfate or phosphate, dicarboxylic acids and esters thereof, such as, for example, glutaric acid, monoethyl glutarate, diethyl glutarate, adipic acid, monoethyl adipate, diethyl adipate, malonic acid and diethyl malonate, hydroxycarboxylic acids and esters thereof, such as, for example, citric acid, malic acid, tartaric acid or diethyl tartrate, and zinc glycinate.

Suitable odor absorbers are substances which are able to absorb and largely retain odor-forming compounds. They lower the partial pressure of the individual components, thus also reducing their rate of diffusion. It is important that in this process perfumes must remain unimpaired. Odor absorbers are not effective against bacteria. They comprise, for example, as main constituent, a complex zinc salt of ricinoleic acid or

specific, largely odor-neutral fragrances which are known to the person skilled in the art as "fixatives", such as, for example, extracts of labdanum or styrax or certain abietic acid derivatives. The odor masking agents are fragrances or perfume oils, which, in addition to their function as odor masking agents, give the deodorants their respective fragrance note. Perfume oils which may be mentioned are, for example, mixtures of natural and synthetic fragrances. Natural fragrances are extracts from flowers, stems and leaves, fruits, fruit peels, roots, woods, herbs and grasses, needles and branches, and resins and balsams. Also suitable are animal raw materials, such as, for example, civet and castoreum. Typical synthetic fragrance compounds are products of the ester, ether, aldehyde, ketone, alcohol and hydrocarbon type. Fragrance compounds of the ester type are, for example, benzyl acetate, p-tert-butylcyclohexyl acetate, linalyl acetate, phenylethyl acetate, linalyl benzoate, benzyl formate, allyl cyclohexylpropionate, styrallyl propionate and benzyl salicylate. The ethers include, for example, benzyl ethyl ether, and the aldehydes include, for example, the linear alkanals having 8 to 18 carbon atoms, citral, citronellal, citronellyloxyacetaldehyde, cyclamen aldehyde, hydroxycitronellal, lilial and bourgeonal, the ketones include, for example, the ionones and methyl cedryl ketone, the alcohols include anethol, citronellol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalool, phenylethyl alcohol and terpineol, and the hydrocarbons include mainly the terpenes and balsams. Preference is, however, given to using mixtures of different fragrances which together produce a pleasing fragrance note. Ethereal oils of relatively low volatility, which are mostly used as aroma components, are also suitable as perfume oils, e.g. sage oil, camomile oil, oil of cloves, melissa oil, mint oil, cinnamon leaf oil, linden flower oil, juniper berry oil, vetiver oil, olibanum oil, galbanum oil, labdanum oil and lavandin

oil. Preference is given to using bergamot oil, dihydromyrcenol, lillial, lyral, citronellol, phenyl-ethyl alcohol,  $\alpha$ -hexylcinnamaldehyde, geraniol, benzyl-acetone, cyclamenaldehyde, linalool, boisambrene forte, ambroxan, indole, hedione, sandelice, lemon oil, mandarin oil, orange oil, allyl amyl glycolate, cyclovertal, lavandin oil, clary sage oil,  $\beta$ -damascone, geranium oil bourbon, cyclohexyl salicylate, Vertofix coeur, iso-E-super, Fixolide NP, evernyl, iraldein gamma, phenylacetic acid, geranyl acetate, benzyl acetate, rose oxide, romilat, irotyl and floramat alone or in mixtures.

Antiperspirants reduce the formation of perspiration by influencing the activity of the eccrine sweat glands, thus counteracting underarm wetness and body odor. Aqueous or anhydrous formulations of antiperspirants typically comprise the following ingredients:

- 20    > astringent active ingredients,
- > oil components,
- > nonionic emulsifiers,
- > coemulsifiers,
- > bodying agents,
- 25    > auxiliaries, such as, for example, thickeners or complexing agents and/or
- > nonaqueous solvents, such as, for example, ethanol, propylene glycol and/or glycerol.

30    Suitable astringent antiperspirant active ingredients are primarily salts of aluminum, zirconium or of zinc. Such suitable antihydrotic active ingredients are, for example, aluminum chloride, aluminum chlorohydrate, aluminum dichlorohydrate, aluminum sesquichlorohydrate and complex compounds thereof, e.g. with 1,2-propylene glycol, aluminum hydroxyallantoinate, aluminum chloride tartrate, aluminum zirconium trichlorohydrate, aluminum zirconium tetrachlorohydrate, aluminum zirconium penta-

chlorohydrate and complex compounds thereof, e.g. with amino acids, such as glycine. In addition, customary oil-soluble and water-soluble auxiliaries may be present in antiperspirants in relatively small amounts.

5 Such oil-soluble auxiliaries may, for example, be:

- anti-inflammatory, skin-protective or perfumed ethereal oils,
- synthetic skin-protective active ingredients and/or
- 10 ➤ oil-soluble perfume oils.

Customary water-soluble additives are, for example, preservatives, water-soluble fragrances, pH regulators, e.g. buffer mixtures, water-soluble thickeners, e.g. water-soluble natural or synthetic polymers, such as, for example, xanthan gum, hydroxyethylcellulose, polyvinylpyrrolidone or high molecular weight polyethylene oxides.

#### 20 Film formers

Customary film formers are, for example, chitosan, microcrystalline chitosan, quaternized chitosan, polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymers, polymers of the acrylic acid series, quaternary cellulose derivatives, collagen, hyaluronic acid and salts thereof, and similar compounds.

#### Antidandruff active ingredients

Suitable antidandruff active ingredients are piroctone olamine (1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)-pyridinone monoethanolamine salt), Baypival® (climbazole), Ketoconazole®, (4-acetyl-1-{-4-[2-(2,4-dichlorophenyl) r-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxylan-c-4-ylmethoxyphenyl}piperazine, ketoconazole, elubiol, selenium disulfide, colloidal sulfur, sulfur polyethylene glycol sorbitan monooleate, sulfur ricinol polyethoxylate, sulfur tar distillates, salicylic acid (or in combination with hexachloro-



phene), undecylenic acid monoethanolamide sulfosuccinate Na salt, Lamepon® UD (protein undecylenic acid condensate), zinc pyrithione, aluminum pyrithione and magnesium pyrithione/dipyrithione magnesium sulfate.

5

#### Swelling agents

The swelling agents for aqueous phases may be montmorillonites, clay mineral substances, Pemulen, and alkyl-modified Carbopol grades (Goodrich). Other  
10 suitable polymers and swelling agents are given in the review by R. Lochhead in *Cosm. Toil.* **108**, 95 (1993).

#### Insect repellents

Suitable insect repellents are N,N-diethyl-m-toluamide,  
15 1,2-pentanediol or ethyl butylacetylaminopropionate.

#### Self-tanning agents and depigmentation agents

A suitable self-tanning agent is dihydroxyacetone. Suitable tyrosine inhibitors, which prevent the  
20 formation of melanin and are used in depigmentation agents are, for example, arbutin, ferulic acid, kojic acid, coumaric acid and ascorbic acid (vitamin C).

#### Hydrotropes

25 To improve the flow behavior, hydrotropes, such as, for example, ethanol, isopropyl alcohol, or polyols, can also be used. Polyols which are suitable here preferably have 2 to 15 carbon atoms and at least two hydroxyl groups. The polyols can also contain further  
30 functional groups, in particular amino groups, or be modified with nitrogen. Typical examples are

- glycerol;
- alkylene glycols, such as, for example, ethylene  
35 glycol, diethylene glycol, propylene glycol, butylene glycol, hexylene glycol, and polyethylene glycols with an average molecular weight of from 100 to 1 000 daltons;

- technical-grade oligoglycerol mixtures with a degree of self-condensation of from 1.5 to 10, such as, for example, technical-grade diglycerol mixtures with a diglycerol content of from 40 to 50% by weight;
- 5 ➤ methylol compounds, such as, in particular, trimethylolethane, trimethylolpropane, trimethylolbutane, pentaerythritol and dipentaerythritol;
- lower alkyl glucosides, in particular those with 1 to 8 carbon atoms in the alkyl radical, such as, for  
10 example, methyl and butyl glucoside;
- sugar alcohols with 5 to 12 carbon atoms, such as, for example, sorbitol or mannitol,
- sugars with 5 to 12 carbon atoms, such as, for example, glucose or sucrose;
- 15 ➤ amino sugars, such as, for example, glucamine;
- dialcohol amines, such as diethanolamine or 2-amino-1,3-propanediol.

#### Preservatives

- 20 Suitable preservatives are, for example, phenoxyethanol, formaldehyde solution, parabenes, pentanediol or sorbic acid, and the other classes of substance listed in Annex 6, Part A and B of the Cosmetics Directive.

25

#### Perfume oils

- Perfume oils which may be mentioned are mixtures of natural and synthetic fragrances. Natural fragrances are extracts from flowers (lily, lavender, rose,  
30 jasmine, neroli, ylang-ylang), stems and leaves (geranium, patchouli, petitgrain), fruits (aniseed, coriander, cumin, juniper), fruit peels (bergamot, lemon, orange), roots (mace, angelica, celery, cardamom, costus, iris, calmus), woods (pine wood,  
35 sandalwood, guaiac wood, cedarwood, rosewood), herbs and grasses (tarragon, lemon grass, sage, thyme), needles and branches (spruce, fir, pine, dwarf-pine), resins and balsams (galbanum, elemi, benzoin, myrrh,

olibanum, opoponax). Also suitable are animal raw materials, such as, for example, civet and castoreum. Typical synthetic fragrance compounds are products of the ester, ether, aldehyde, ketone, alcohol and hydrocarbon type. Fragrance compounds of the ester type are, for example, benzyl acetate, phenoxyethyl isobutyrate, p-tert-butylcyclohexyl acetate, linalyl acetate, dimethylbenzylcarbinyl acetate, phenylethyl acetate, linalyl benzoate, benzyl formate, ethylmethylphenyl glycinate, allyl cyclohexylpropionate, styrallyl propionate and benzyl salicylate. The ethers include, for example, benzyl ethyl ether, the aldehydes include, for example, the linear alkanals having 8 to 18 carbon atoms, citral, citronellal, citronellyloxyacetaldehyde, cyclamen aldehyde, hydroxycitronellal, lilial and bourgeonal, and the ketones include, for example, the ionones,  $\alpha$ -isomethylionone and methyl cedryl ketone, the alcohols include anethole, citronellol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalool, phenylethyl alcohol and terpineol, and the hydrocarbons include predominantly the terpenes and balsams. Preference is, however, given to using mixtures of different fragrances which together produce a pleasing fragrance note. Ethereal oils of relatively low volatility, which are mostly used as aroma components, are also suitable as perfume oils, e.g. sage oil, camomile oil, oil of cloves, melissa oil, mint oil, cinnamon leaf oil, linden blossom oil, juniper berry oil, vetiver oil, olibanum oil, galbanum oil, labolanum oil and lavandin oil. Preference is given to using bergamot oil, dihydro-myrcenol, lilial, lyral, citronellol, phenylethyl alcohol,  $\alpha$ -hexylcinnamaldehyde, geraniol, benzylacetone, cyclamenaldehyde, linalool, boisambrene forte, ambroxan, indole, hedione, sandelice, lemon oil, mandarin oil, orange oil, allyl amyl glycolate, cyclovertal, lavandin oil, clary sage oil,  $\beta$ -damascone, geranium oil bourbon, cyclohexyl salicylate, Vertofix coeur, iso-E-super, Fixolide NP, evernyl, iraldein

gamma, phenylacetic acid, geranyl acetate, benzyl acetate, rose oxide, romilat, irotyl and floramat alone or in mixtures.

5 Dyes

Dyes which can be used are the substances which are approved and suitable for cosmetic purposes, as are summarized, for example, in the publication "Kosmetische Färbemittel" [Cosmetic Colorants] from the

- 10 Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft [Dyes Commission of the German Research Council], Verlag Chemie, Weinheim, 1984, pp. 81-106.

These dyes are normally used in concentrations of from 0.001 to 0.1% by weight, based on the total mixture.

## Examples

---

### 1. Example: Extraction of the plants with distilled water

5

0.2 kg of defatted *Argania spinosa* seeds obtained from the residue of the extraction for oil production were transferred to a glass vessel and 2 l of distilled water were poured onto them. The mixture was stirred for two hours at room temperature. The pH of the solution was between 6.2 and 6.0. The mixture was then centrifuged for 15 minutes at a speed of 5000 g. The supernatant liquid was separated from the residue by filtration over a deep-bed filter with an average porosity of 450 nm (from Seitz, Bordeaux, France). The yield of native proteins, calculated on the basis of the dry weight (according to  $N \times 6.25$ ), was 35 to 55% by weight.

### 20 2. Example: Work-up of the extract by thermocleaning

Example 1 was repeated, but the purification was carried out by the thermocleaning process. For this, the supernatant liquid, following the centrifugation described as under example 1, was heated at 80-100°C for 30 min, which led to precipitation of the thermally unstable native proteins, and then cooled to room temperature. The mixture was then centrifuged at a speed of 5000 g for 15 min and separated from the residue by filtration over a deep-bed filter with an average porosity of 220 nm (from Seitz, Bordeaux, France).

By means of chromatography over Superose 12HR, it was possible to isolate three main fractions of native proteins. These had molecular weights in the following ranges:



**Table 1: Molecular weight ranges of the extracted native proteins**

	<b>Molecular weight range (Da)</b>	<b>Amount (% by wt.)</b>
Fraction 1	greater than/equal to 500 000	16
Fraction 2	187 000 to 210 000	55
Fraction 3	13 000 to 16 000	14

5    **3. Example: Extraction with concentration of fraction 2**

Example 1 was repeated as far as the centrifugation. 1.6 liters of this protein extract were placed into a reactor and adjusted to a pH of 4.5 with stirring by  
10 adding 4 N sulfuric acid. This mixture was stirred for 15 to 30 min. The mixture was then centrifuged at a speed of 5000 g for 15 min. The resulting residue was enriched with the fraction in the molecular weight range between 187 000 and 210 000 Da, in particular  
15 with proteins with a molecular weight of 200 000 Da, and the supernatant comprised the protein fraction with the lowest molecular weight. The residue was taken up in 160 ml of water and the pH was adjusted to pH 6.1 with stirring by adding 4 N NaOH. The resulting  
20 solution was again centrifuged under the conditions described and dried by freeze drying. As a result of this concentration, it was possible to obtain an extract which comprised 70-85% by weight of the native proteins according to fraction 2 from example 2. The  
25 overall protein content in the resulting dried extract was 60-85% by weight by this extraction method.

**4. Example: Extraction with concentration of fraction 3**

30 1.48 liters of the residue from example 3 were separated from the residue by filtration over a deep-bed filter with an average porosity of 220 nm (from Seitz, Bordeaux, France) and then freeze-dried. As a result of

this enrichment, it was possible to obtain an extract which comprised 21-40% by weight of the native proteins according to fraction 3 from example 2. The overall protein content in the resulting dried extract was 40-50% by weight by this extraction method, shown by a UV chromatogram.

#### 5. Example: Test to regulate moisture in the skin

Background: In the epidermis of human skin there is the horny layer (the Stratum corneum), its water content guarantees it on the one hand its elasticity and determines on the other hand the amount and possibly also the size of the peeled-off horny scales, which are themselves microscopically small.

Method: Samples from plastic surgery were used for this moisture-regulating test. Two different conditions were tested. Firstly, normal skin was investigated as the control, and secondly a skin sample whose surface was damaged was treated and investigated. The Stratum corneum from these skin samples was immersed for one hour in a 5% strength solution of sodium lauryl sulfate, then dried at room temperature and, mounted on grids, stored and standardized in hermetically sealed chambers with a defined relative humidity (44%, saturated solution of potassium carbonate). Each sample of the Stratum corneum was tested for comparison purposes under three conditions.

- 1) without treatment;
- 2) treatment with placebo;
- 3) treatment with a preparation which consists of a binder (Hydrogel LS from Laboratoire Sérobiologique LS), comprising 5% by weight of extract as in example 4.

In each case 2 mg/cm<sup>2</sup> of placebo or preparation as in 3) were applied to the external surface. The placebo

used was the binder (Hydrogel LS from Laboratoire Sérobiologique LS) without the described preparation, i.e. without plant extract.

- 5 The moisture-regulating activity of the native proteins according to the invention in the preparation described above were determined through the loss of moisture in the Stratum corneum over a period of 24 hours, given in mg/h/cm<sup>2</sup> compared to the placebo treatment.

10

**Table 2: Moisture-regulating effect, determined by measuring the moisture loss (in mg/h/cm<sup>2</sup>), brackets give the standard deviation**

Stratum corneum	Control without treatment	Treatment with placebo	Treatment as in 3)
Control (skin without damage)	0.34 (0.06)	0.34 (0.02)	0.31 (0.02)
Damaged skin	0.62 (0.14)	0.62 (0.13)	0.53 (0.12)

15

- The results of the investigation show a moisture-regulating activity of the native proteins from Argania spinosa. The skin samples which were treated as in 3) exhibited a significantly lower loss of moisture over the course of 24 hours than untreated skin samples. The difference was even more marked in the case of skin which was already damaged than in the case of skin without damage.

20

## 25 6. Skin-smoothing effects (dynamic spring rate)

30

Background: The principle of this method consists in determining a shift or displacement of the skin in response to a small sinusoidal force which is applied in parallel to the surface of the skin. This force is generated using a gas-bearing electrodynamicometer. The parameter investigated is the "dynamic spring rate" (DSR) which expresses the relationship of applied force

to shift of the skin. The greater the shift of the skin relative to the applied force, the more supple the skin, and vice versa.

- 5 A high shiftability of the skin following treatment with the samples to be investigated is expressed by a reduction in the DSR, and an increase in the dynamic spring rate shows a smoothing, stabilizing action of the sample to be investigated on the skin.

10

Method: The skin sample was mounted and attached to a microscope slide. The attached skin was equilibrated over two hours in an atmosphere with controlled atmospheric humidity (33%) and a constant temperature  
15 (T = 20°C). The mechanical properties were then determined for comparison purposes under three conditions. The results are shown as development of the DSR after 90 minutes.

- 20 **Table 3. Skin-smoothing and stabilizing effect, determined by measuring the dynamic spring rate (DSR) which expresses the relationship of applied force to shift of the skin**

	DSR after 90 min
Control without treatment	98%
Placebo hydrogel without Argania spinosa extract	116%
Hydrogel comprising 2% by weight of extract as in example 3	135%
Hydrogel comprising 6% by weight of extract as in example 4	142%

25

In each case 4 mg/cm<sup>2</sup> of hydrogel were applied.

- Compared to the placebo and control experiments, the increase in the DSR value for hydrogel comprising  
30 extracts of Argania spinosa was significant. These

increased values show that for a shift of the attached skin following treatment with the samples to be investigated, a greater force must be applied than without extract from *Argania spinosa*, and these values thus show a smoothing and stabilizing action of the extracts according to the invention on the skin.

#### 7. Effect on the survival activity of human fibroblasts

To assess cell activity, there are fundamental markers, which include MTT, proteins and glutathione.

The survival was evaluated by means of the following contents:

15

- Rate of the metabolized MTT (Methyl Thiazolyl Tetrazolium); the mitochondrial activity is determined by means of the MTT test. MTT is reduced by an enzyme of the respiration chain, succinate dehydrogenase, into formazan (Denizot F, Lang R, Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. J. Immunol. Methods, 89, 271-277, 1986).

20

- of proteins; the protein concentration of the cells was determined in accordance with Bradford (Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. (1977) vol 72, pp 248-254)

25

30

- of glutathione (GSH), a peptide produced directly by the cell, for combating oxidative stress or various contaminants, such as, for example, heavy metals. Its synthesis requires ATP as energy source. GSH was determined in accordance with Hissin (Hissin P.J., Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidised and reduced Glutathione in tissues. Analytical Biochemistry (1977) vol 74, pp 214-226).

35



Glutathione (GSH) is a peptide which is produced by cells in order to protect the cell against oxidative stress or heavy metals, such as, for example, lead or mercury. The three amino acids which are involved in the reduced form of GSH are in turn joined to specific cytoplasmatic enzymes which require ATP.

The increase in the GSH level has a positive influence on the activity of the glutathione-S-transferase, which represents a decontaminating enzyme.

Method: Human fibroblasts were inoculated in a nutrient medium (DMEM = Dulbecco Minimum Essential Medium from Life Technologie Sarl) with 10% fetal calf serum (from Dutcher) and incubated for 24 hours at 37°C in a 5% CO<sub>2</sub> atmosphere.

The medium was then replaced by a suboptimum medium (without SVF), which comprised various extracts in varying concentrations (0.01; 0.03 and 0.1% by weight) in accordance with the description of the invention.

The results are given relative to an extract-free formulation for protein, MTT and GSH in the ratio and expressed as a percentage relative to the untreated control agent given as average value +/- SEM (error type of the average).

**Table 4: Cell survival test (results in % based on the control without extract (average of 2 assays in triple determination))**

	Concentration in % by weight	MTT	Proteins	GSH/ proteins
Control	0	100	100	100
Extract as in example 3	0.03	108	104	107
	0.1	100	102	152

Extract as in - example 4	0.01	99	90	128
	0.03	118	91	263

The table gives in each case the mitochondrial activity via the MTT, protein contents and the GSH contents which were measured after three days for various concentrations of extracts. A fraction of native proteins of Argania spinosa as in example 4 with a concentration of 0.03% by weight has, according to this, significantly increased the mitochondrial activity (+ 18%). A fraction of native proteins from Argania spinosa as in example 4 with a concentration of only 0.03% is able to increase the GSH content in human fibroblasts by 163%.

These results show that the original or hydrolyzed protein extracts of Argania spinosa are highly capable of improving the metabolism (synthesis of proteins and of glutathione) by the human fibroblasts, which clearly gives rise to an energy-donating, stimulating and "antiaging" activity of these extracts.

#### **8. Example: Cell protective action against UVA on human fibroblasts cultivated in vitro**

Background: UVA rays penetrate into the dermis where they lead to oxidative stress, which is detected by lipoperoxidation of the cytoplasmic membranes.

The lipoperoxides are degraded to malonaldehyde, which will crosslink many biological molecules such as proteins and nucleic bases (enzyme inhibition or mutagenesis).

Glutathione (GSH) is a peptide which is produced directly by the cells in order to counteract oxidative stress or harmful environmental influences, such as, for example, increased mercury or lead content. The

content of GSH was determined in accordance with the Hissin method, described in Anal. Biochem., 74, 214-226, 1976.

- 5 Method: To carry out these tests, a defined culture medium (DMEM) with 10% fetal calf serum was inoculated with the fibroblasts, and the plant extract (in the defined medium with 2% serum) was added 72 hours after inoculation.

10

Following incubation for 48 hours at 37°C and a CO<sub>2</sub> content of 5%, the culture medium was replaced by a sodium chloride solution, and the fibroblasts were irradiated with a UVA dose (20 J/cm<sup>2</sup>; tubes: MAZDA  
15 FLUOR TFWN40).

When the irradiation was complete, the content of cell proteins and the proportion of GSH was determined, and the MDA level (malonaldehyde level) in the super-  
20 natant saline solution was determined quantitatively by reaction with thiobarbituric acid. The results are given as a percentage compared with the control without irradiation.

- 25 **Table 5: Quantification of malonaldehyde, cell proteins and GSH in fibroblasts (results in % based on the control, average value from 2 experiments, each with three repetitions)**

Concentration (% by wt.)	MDA level	Content of cell proteins	Content of GSH
Control without UVA	0	100	100
UVA (20 J/cm <sup>2</sup> )	100	105	74
UVA + extract as in example 3 0.003%	52	121	97

30

The results from table 5 show that the extracts from the plant *Argania spinosa* according to the invention

significantly reduce the degree of MDA in human fibroblasts which is induced by UVA rays. Furthermore, there is high activity for keeping the content of GSH in human fibroblasts relatively constant following irradiation with UVA radiation. These results show a high capacity of protein fractions from Argania spinosa for reducing harmful effects of oxidative stress on the skin.

10 **9. Example: Antiinflammatory properties in vitro - UVB light protection**

**Cell protection effect against UVB on in vitro cultivated human keratinocytes**

15

Background: UVB rays (from 280 to 320 nm) trigger inflammation (erythema, odema) by activating an enzyme, namely phospholipase A2 or PLA2, which removes arachidonic acid from the phospholipids of the plasma membrane. Arachidonic acid is the precursor of prostaglandins, which cause inflammation and cell membrane damage; the prostaglandins E2 (= PGE2) are formed by cyclooxygenase. This membrane stress is indicated by the release of the cytoplasm enzyme lactate dehydrogenase (LDH). The effect of UVB radiation was investigated on keratinocytes in vitro by determining the release of the cytoplasm enzyme LDH (lactate dehydrogenase). This enzyme serves as a marker for cell damage.

30

Method: To carry out the tests, a defined medium (DMEM), which comprises 10% fetal calf serum, was inoculated with the keratinocytes and the plant extract (diluted with saline solution) was added 72 hours after inoculation.

35

The keratinocytes were then irradiated with a UVB dose (50 mJ/cm<sup>2</sup> - tubes: DUKE GL40E).

Following further incubation for 1 day at 37°C and at 5% CO<sub>2</sub>, the LDH and the PGE2 content in the supernatant was determined. The content of LDH (lactate dehydrogenase) was determined by means of an enzyme reaction (kit used to investigate the LDH content from Roche). The content of PGE2 was determined using an ELISA test (ELISA kit from Roche). Following trypsin treatment, the cells were centrifuged and counted.

**Table 6: Cell protection effect leaf extract of *Argania spinosa* against UVB rays; results in % based on the control, average value from 2 experiments, each with two repetitions**

Extract as in example 1	Number of keratinocytes (%)	Content of PGE2 (%)	Content of released LDH (%)
Control without UV	100	0	0
Control with UVB (50 mJ/cm <sup>2</sup> )	37	100	100
UVB + extract as in example 3 0.03%	41	61	83

The results of this test prove that a protein fraction of the plant *Argania spinosa* according to the invention reduces the effect of UVB radiation on the number of keratinocytes. A reduction in the content of released LDH in the cytoplasm and a reduction in the PGE2 content were found. The protein extracts described, accordingly, exhibit the ability to reduce the damage to cell membranes caused by UVB radiation and show an inhibiting effect against inflammations which are induced by UVB radiation.



**10. Example: Determination of the enzymatic activity of the glucose-6-phosphate dehydrogenase**

Background: The aim of this test is to investigate the stimulating properties on the enzymatic activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH), which can accelerate skin aging. Glucose-6-phosphate dehydrogenase catalyzes the first step of the oxidative branch of the pentose phosphate pathway. In this first step, glucose-6-phosphate is [lacuna] to 6-phosphono- $\delta$ -lactone under the action of NADP. This coenzyme is reduced in this oxidation to NADPH<sub>2</sub>. The reduced form of this coenzyme can catalyze many enzymatic reactions, such as, for example, recycling of glutathione or lipid synthesis. Furthermore, the pentose phosphate pathway produces an essential component for the construction of the DNA, deoxyribose. Reduced glutathione protects many enzymes with the "SH" group and thus promotes the ability of the cell to survive against oxidative stress, such as, for example, UV radiation. For the reasons given, G6PDH is a very important enzyme for the regeneration of the skin, for the synthesis of essential substances and for the protection of the cells against oxidative stress.

The G6PDH activity was determined in accordance with the process described by Natsuko Okada and Yukio Kitano in: Arch. Dermatol. Res., 271 (3): 341-346, 1981, by in vitro determination of the enzymatic activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human fibroblasts.

The DNA content was determined in accordance with the method described by Desaulniers in Toxic. in vitro 12(4), 409-422 (1998). The incubation time of the fibroblasts was in each case 3 days and 6 days. The results are summarized in table 7. In each case, the average of 8 experiments with triple determination is given.

Table 7: G6PDH activity and DNA - data in rel. %

Substance used	Conc. % by wt.	DNA content after 3 days rel. %	G6PDH activity after 3 days rel. %	DNA content after 6 days rel. %	G6PDH activity after 6 days rel. %
Control	0	100	100	100	100
Extract as in example 3	0.1	117	133	50	254
	0.3	112	165	56	319
Extract as in example 4	0.01	90	112	76	142
	0.03	108	119	41	191
Retinoic acid	0.0003 mM	98	97	60	120
	0.001 mM	88	89	44	128

The results in table 7 show that the protein fraction from the plant *Argania spinosa* with a concentration of 0.03 and 0.1% by weight has considerably increased the activity of G6PDH in human fibroblasts after 6 days. Using this test, it can be proven that the protein fractions from the residues of oil production from *Argania spinosa* have a high potential for protecting human skin against stress, such as, for example, UV, environmental contamination, or for being effective against skin aging.

#### 11. Example formulations of cosmetic compositions comprising native from proteins extracts from the plant *Argania spinosa*

The extracts obtained as in example 1 to 4 were used in the following formulations K1 to K21 according to the invention, and also 1 to 30. The cosmetic compositions prepared in this way displayed, compared with the comparison formulations C1, C2 and C3, very good skin care properties with simultaneously good skin compatibility. Moreover, the compositions according to the invention are stable against oxidative decomposition.

All of the substances with a registered trade name ® used and listed in table 3-6 are trademarks and products of the COGNIS group.

**Table 8: Soft cream formulations K1 to K7**

(All data in % by weight based on the cosmetic composition)

INCI name	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	C1
Glyceryl Stearate (and) Ceteareth 12/20 (and) Cetearyl Alcohol (and) Cetyl Palmitate	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Cetearyl Alcohol	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Dicaprylyl Ether	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Cocoglycerides	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Cetearyl Isononanoate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Glycerol (86% strength by wt.)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Extract as in example 1 to 4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-
Tocopherol		0.5						
Allantoin			0.2					
Bisabolol				0.5				
Chitosan (Hydagen CMF)					10.0			
Deoxyribonucleic acid <sup>1)</sup>						0.5		
Panthenol							0.5	
Water					Ad 100			

**Table 9: Night cream formulations K8 to K14**

(All data in % by weight based on the cosmetic composition)

INCI name	K8	K9	K10	K11	K12	K13	K14	C2
Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxy- stearate	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	5.0
Polyglyceryl-3 Diisostearate	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Cera Alba	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Zinc Stearate	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Cocoglycerides	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Cetearyl Isononanoate	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Dicaprylyl Ether	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Magnesium Sulfate	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Glycerol (86% strength by wt.)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Extract as in example 1 to 4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-
Tocopherol		0.5						
Allantoin			0.2					
Bisabolol				0.5				
Chitosan (Hydagen CMF)					10.0			
Deoxyribonucleic acid <sup>1)</sup>						0.5		
Panthenol							0.5	
Water					Ad 100			

**Table 10: W/O body lotion formulations K15 to K21**

(All data in % by weight based on the cosmetic composition)

INCI name	K15	K16	K17	K18	K19	K20	K21	C3
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Decyl Oleate	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Cetearyl Isononanoate	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Glycerol (86% strength by wt.)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
MgSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Extract as in example 1 to 3	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	-
Tocopherol		0.5						
Allantoin			0.2					
Bisabolol				0.5				
Chitosan (Hydagen CMF)					10.0			
Deoxyribonucleic acid <sup>1)</sup>						0.5		
Panthenol							0.5	
Water					Ad 100			

<sup>1)</sup> Deoxyribonucleic acid: molecular weight about 70 000, purity (determined by spectrophotometric measurement of the absorption at 260 nm and 280 nm): at least 1.7.



### Table 11: Formulations

(All data in % by weight based on the cosmetic composition, water, preservatives make up to 100% by weight)

Cosmetic preparations (water, preservatives ad 100% by weight)

[illegible]

Composition (INCI)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Cetiol® PGL</b> Hexyldecanol (and) Hexyldecyl Laurate	-	1.0	-	-	1.0	-	-	-	-	-
<b>Cetiol® V</b> Decyl Oleate	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-
<b>Eutanol® G</b> Octyldodecanol	-	-	1.0	-	-	1.0	-	-	-	-
<b>Nutrilan®</b> <b>Keratin W</b> Hydrolyzed Keratin	-	-	-	2.0	-	-	-	-	-	-
<b>Lamesoft® LMG</b> Glyceryl Laurate (and) Potassium Cocoyl Hydrolyzed Collagen	-	-	-	-	-	-	3.0	2.0	4.0	-
<b>Euperlan®</b> <b>PK 3000 AM</b> Glycol Distearate (and) Laureth-4 (and) Cocamidopropyl Betaine	-	-	-	-	-	-	-	3.0	5.0	5.0
<b>Generol® 122 N</b> Soja Sterol	-	-	-	-	1.0	1.0	-	-	-	-
<b>Extract as in example 1-4</b>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Hydagen® CMF</b> Chitosan	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Copherol® 12250</b> Tocopherol Acetate	-	-	0.1	0.1	-	-	-	-	-	-
<b>Arlypon® F</b> Laureth-2	-	-	-	-	-	-	3.0	3.0	1.0	-
<b>Sodium Chloride</b>	-	-	-	-	-	-	-	1.5	-	1.5

(1-4) hair rinse, (5-6) hair treatment, (7-8) shower preparation,  
(9) shower gel, (10) washing lotion

**Table 11 (continuation)****Cosmetic preparations - continuation**

<b>Composition (INCI)</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
<b>Texapon® NSO</b> Sodium Laureth Sulfate	20.0	20.0	12.4	-	25.0	11.0	-	-	-	-
<b>Texapon® K 14 S</b> Sodium Myreth Sulfate	-	-	-	-	-	-	-	-	11.0	23.0
<b>Texapon® SB 3</b> Disodium Laureth Sulfosuccinate	-	-	-	-	-	7.0	-	-	-	-
<b>Plantacare® 818</b> Coco Glucosides	5.0	5.0	4.0	-	-	-	-	-	6.0	4.0
<b>Plantacare® 2000</b> Decyl Glucoside	-	-	-	-	5.0	4.0	-	-	-	-
<b>Plantacare® PS 10</b> Sodium Laureth Sulfate (and) Coco Glucosides	-	-	-	40.0	-	-	16.0	17.0	-	-
<b>Dehyton® PK 45</b> Cocamidopropyl Betaine	20.0	20.0	-	-	8.0	-	-	-	-	7.0
<b>Eumulgin® B1</b> Ceteareth-12	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-
<b>Eumulgin® B2</b> Ceteareth-20	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-
<b>Lameform® TGI</b> Polyglyceryl-3 Isostearate	-	-	-	4.0	-	-	-	-	-	-
<b>Dehymuls® PGPH</b> Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<b>Monomuls® 90-L 12</b> Glyceryl Laurate	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0	1.0
<b>Cetiol® HE</b> PEG-7 Glyceryl Cocoate	-	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Eutanol® G</b> Octyldodecanol	-	-	-	3.0	-	-	-	-	-	-
<b>Nutrilan® Keratin W</b> Hydrolyzed Keratin	-	-	-	-	-	-	-	-	2.0	2.0
<b>Nutrilan® I</b> Hydrolyzed Collagen	1.0	-	-	-	-	2.0	-	2.0	-	-

Composition (INCI)	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
<b>Lamesoft® LMG</b> Glyceryl Laurate (and) Potassium Cocoyl Hydrolyzed Collagen	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0	-
<b>Lamesoft® 156</b> Hydrogenated Tallow Glyceride (and) Potassium Cocoyl Hydrolyzed Collagen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.0
<b>Gluadin® WK</b> Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein	1.0	1.5	4.0	1.0	3.0	1.0	2.0	2.0	2.0	-
<b>Euperlan®</b> <b>PK 3000 AM</b> Glycol Distearate (and) Laureth-4 (and) Cocamidopropyl Betaine	5.0	3.0	4.0	-	-	-	-	3.0	3.0	-
<b>Panthenol</b>	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<b>Arlypon® F</b> Laureth-2	2.6	1.6	-	1.0	1.5	-	-	-	-	-
<b>Extract as in example 1-4</b>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Hydagen® CMF</b> Chitosan	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Sodium Chloride</b>	-	-	-	-	-	1.6	2.0	2.2	-	3.0
<b>Glycerol</b> (86% strength by weight)	-	5.0	-	-	-	-	-	1.0	3.0	-

(11-14) two-in-one shower preparation, (15-20) shampoo

**Table 11 (continuation)****Cosmetic preparations (water, preservatives ad 100% by weight) - continuation 2**

<b>Composition (INCI)</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>
<b>Texapon® NSO</b> Sodium Laureth Sulfate	-	30.0	30.0	-	25.0	-	-	-	-	-
<b>Plantacare® 818</b> Coco Glucosides	-	10.0	-	-	20.0	-	-	-	-	-
<b>Plantacare® PS 10</b> Sodium Laureth Sulfate (and) Coco Glucosides	22.0	-	5.0	22.0	-	-	-	-	-	-
<b>Dehyton® PK 45</b> Cocamidopropyl Betaine	15.0	10.0	15.0	15.0	20.0	-	-	-	-	-
<b>Emulgade® SE</b> Glyceryl Stearate (and) Ceteareth 12/20 (and) Cetearyl Alcohol (and) Cetyl Palmitate	-	-	-	-	-	5.0	5.0	4.0	-	-
<b>Eumulgin® B1</b> Ceteareth-12	-	-	-	-	-	-	-	1.0	-	-
<b>Lameform® TGI</b> Polyglyceryl-3 Isostearate	-	-	-	-	-	-	-	-	4.0	-
<b>Dehymuls® PGPH</b> Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.0
<b>Monomuls® 90-O 18</b> Glyceryl Oleate	-	-	-	-	-	-	-	-	2.0	-
<b>Cetiol® HE</b> PEG-7 Glyceryl Cocoate	2.0	-	-	2.0	5.0	-	-	-	-	2.0
<b>Cetiol® OE</b> Dicaprylyl Ether	-	-	-	-	-	-	-	-	5.0	6.0
<b>Cetiol® PGL</b> Hexyldecanol (and) Hexyldecyl Laurate	-	-	-	-	-	-	-	3.0	10.0	9.0
<b>Cetiol® SN</b> Cetearyl Isononanoate	-	-	-	-	-	3.0	3.0	-	-	-
<b>Cetiol® v</b> Decyl Oleate	-	-	-	-	-	3.0	3.0	-	-	-



Composition (INCI)	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
<b>Myritol® 318</b> Coco Caprylate Caprate	-	-	-	-	-	-	-	3.0	5.0	5.0
<b>Beeswax</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	7.0	5.0
<b>Nutrilan®</b> <b>Elastin E20</b> Hydrolyzed Elastin	-	-	-	-	-	2.0	-	-	-	-
<b>Nutrilan® I-50</b> Hydrolyzed Collagen	-	-	-	-	2.0	-	2.0	-	-	-
<b>Gluadin® AGP</b> Hydrolyzed Wheat Gluten	0.5	0.5	0.5	-	-	-	-	0.5	-	-
<b>Gluadin® WK</b> Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein	2.0	2.0	2.0	2.0	5.0	-	-	-	0.5	0.5
<b>Euperlan®</b> <b>PK 3000 AM</b> Glycol Distearate (and) Laureth-4 (and) Cocamidopropyl Betaine	5.0	-	-	5.0	-	-	-	-	-	-
<b>Arlypon® F</b> Laureth-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Extract as in</b> <b>example 1-4</b>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Hydagen® CMF</b> Chitosan	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Magnesium Sulfate</b> <b>Hepta Hydrate</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0	1.0
<b>Glycerol</b> (86% strength by weight)	-	-	-	-	-	3.0	3.0	5.0	5.0	3.0

(21-25) foam bath, (26) soft cream, (27, 28) moisturizing emulsion,  
(29, 30) night cream

**Claims**

---

1. A cosmetic and/or dermopharmaceutical preparation  
containing native proteins from the plant *Argania*  
5 *spinosa* as care agent for skin and hair.
2. The preparation as claimed in claim 1, charac-  
terized in that it comprises native proteins which  
are obtained from an extract of the seeds and/or  
10 the defatted seeds of *Argania spinosa*.
3. The preparation as claimed in claim 1 and/or 2,  
characterized in that it comprises native proteins  
which are obtained by aqueous extraction at a pH  
15 of less than or equal to 12 and optionally by  
subsequent drying.
4. The preparation as claimed in any of claims 1 to 3,  
characterized in that the molecular weight of the  
20 native proteins is greater than 500 000 Da.
5. The preparation as claimed in any of claims 1 to 3,  
characterized in that the molecular weight of the  
native proteins is in the range from 170 000 Da to  
25 250 000.
6. The preparation as claimed in any of claims 1 to 3,  
characterized in that the molecular weight of the  
native proteins is in the range from 10 000 Da to  
30 18 000 Da.
7. The preparation as claimed in any of claims 1 to 6,  
characterized in that it comprises proteins in the  
form of an extract with an active substance  
35 content in the range from 20 to 85% by weight,  
calculated on the basis of the dry weight.

8. The preparation as claimed in any of claims 1 to 7, characterized in that it comprises the extract containing native proteins in amounts of from 0.01 to 25% by weight, calculated on the basis of the preparation, with the proviso that the quantitative data add up to 100% by weight with water and optionally further auxiliaries and additives.
9. The use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* as care agents for skin and/or hair.
10. The use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* as moisture-regulating humectant.
11. The use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* as agent for strengthening the skin barrier functions.
12. The use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* as skin-smoothing and skin-stabilizing agent.
13. The use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* as sunscreens, in particular against UVA radiation and/or against UVB radiation.
14. The use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* against skin aging.
15. The use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* as revitalizing and restructuring agent for skin and/or hair.
16. The use of native proteins from extracts of the plant *Argania spinosa* as active ingredients for

the preparation of a composition for increasing the metabolic G6PDH activity.

10/02/01 10:00:00

**This Page Blank (uspto)**